

Aus der Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie
des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin
Abteilungsleiter: Prof. Dr. A. Distler

**Einfluß der Prostaglandine A_1 , E_1 , E_2 und $F_{2\alpha}$ auf die
Nierendurchblutung und die Plasmareninaktivität am
wachen, chronisch instrumentierten Hund**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peer Laubner
aus Stederdorf

1983



Aus der Abteilung für Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie
des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin
Abteilungsleiter: Prof. Dr. A. Distler

**Einfluß der Prostaglandine A_1 , E_1 , E_2 und $F_{2\alpha}$ auf die
Nierendurchblutung und die Plasmareninaktivität am
wachen, chronisch instrumentierten Hund**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Peer Laubner
aus Stederdorf

Referent: Prof. Dr. M. Molzahn

Korreferent: Prof. Dr. F. von Bruchhausen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 9.7.1983

Druck: Zentrale Universitäts-Druckerei, Kelchstraße 31, 1000 Berlin 41 .

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

a.H.		anästhesierter Hund
a.K.		anästhesierte Katze
a.R.		anästhesierte Ratte
AT II		Angiotensin II
HF		Herzfrequenz
i.a.		intraarteriell
i.r.		intrarenal
i.v.		intravenös
n.s.		nicht signifikant
PAM		Mittlerer arterieller Blutdruck
PG		Prostaglandin(e)
PRA		Plasmareninaktivität
RBf		Renaler Blutfluß
RVR		(= renal vascular resistance) Nierengefäßwiderstand
w.H.		wacher Hund

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	Einfluß der PG auf die Nierendurchblutung	4
1.2	Prostaglandine und das Renin-Angiotensin-System	7
1.3	Einfluß der PG auf den renalen Gefäßwiderstand	8
1.4	Wirkungen auf den Blutdruck	9
1.5	Einfluß der Prostaglandine auf die Herzfrequenz	13
1.6	Zielsetzung der Arbeit	14
2	MATERIAL UND METHODE	16
2.1	Auswahl der Tiere und Tierhaltung	16
2.2	Operatives Vorgehen	16
2.3	Tagesprotokoll	18
2.4	Meßtechnische Verfahren	19
2.5	Bestimmung der Plasmareninaktivität (PRA)	21
2.6	Herkunft, Aufbereitung und Verabreichung der PG	22
2.7	Versuchsprotokoll	23
2.7.1	Eichung der Geräte	23
2.7.2	Versuchsdurchführung	23
2.8	Auswertung und Statistik	25
3	ERGEBNISSE	26
3.1	Nierengewichte und laborchemische Parameter	26
3.2	Prostaglandin A_1	27
3.3	Prostaglandin E_1	31
3.4	Prostaglandin E_2	34
3.5	Prostaglandin $F_{2\alpha}$	37
4	DISKUSSION	39
5	ZUSAMMENFASSUNG	47
6	LITERATURVERZEICHNIS	48
7	DATENANHANG	65
8	TABELLARISCHER LEBENS LAUF	73

"Die hier beschriebene äther- und wasserlösliche Substanz mit blutdrucksenkender Wirkung sowie erregender Wirkung an verschiedenen isolierten, glattemuskuligen Organen wird vorläufig 'Prostaglandin' genannt."

(U.S. von Euler, 1935)

1 EINLEITUNG

Erst seit etwa 15 Jahren richtet sich das Interesse der Nierenphysiologie auf die Stoffklasse der Prostaglandine; denn erst zu dieser Zeit gelangen Reindarstellung, Konstitutionsaufklärung (Übersicht bei BERGSTRÖM, 10) und Synthese (21) dieser schon seit rund fünfzig Jahren bekannten Substanzen (34, 48).

Es handelt sich dabei um langkettige, ungesättigte cyclische Fettsäuren, die sich von der hypothetischen Prostansäure (Abb. 1.1) herleiten lassen (Übersicht bei OELZ, 92). Sie wird durch einen Cyclopentanring und zwei aliphatische Seitenketten mit insgesamt 20 Kohlenstoffatomen charakterisiert. Je nach Vorkommen von Doppelbindungen, Keto- und Hydroxylgruppen im Cyclopentanring werden die Prostaglandine in die Gruppen A - I unterteilt. Abb. 1.2 zeigt die in dieser Arbeit verwendeten PG A₁, E₁, E₂ und F_{2α} in ihrem Verhältnis zueinander.

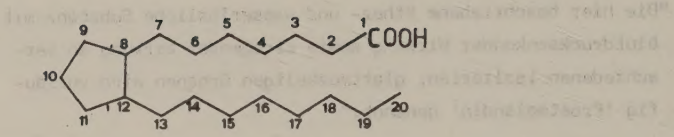


Abb. 1.1: Chemische Struktur der hypothetischen Prostansäure

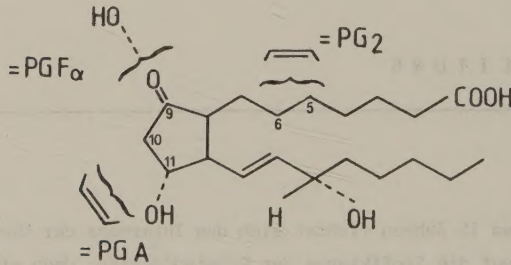


Abb. 1.2: Prostaglandin E in Beziehung zu PG A und PG F α .

Dargestellt ist PG E₁. Prostaglandine mit zwei Doppelbindungen (PG₂), z.B. PG A₂, E₂ und F₂ α haben zusätzlich eine Doppelbindung von C₅ nach C₆. PG F α haben an C₉ statt der Ketogruppe eine Hydroxylgruppe in α -Stellung. PG A hat zwischen C₁₀ und C₁₁ eine weitere Doppelbindung.

Prostaglandine werden in nahezu allen Geweben des Körpers aus ihrer biologisch wichtigsten Vorstufe, der Arachidonsäure, gebildet. Über die instabilen Zwischenprodukte PG G₂ und PG H₂ (sog. Prostaglandin-Endoperoxide) entstehen alle anderen Prostaglandine (53, 90). Vor allem solche mit zwei Doppelbindungen (PG₂) spielen im Organismus eine Rolle.

PG A₂ kommt allerdings wahrscheinlich nicht natürlich vor. Die von LEE (72) und ZUSMAN (137) im arteriellen und im Nierenvenenblut nachgewiesenen Aktivitäten von PG A entstehen wahrscheinlich aus PG E durch eine unspezifische Dehydratation während der Extraktionsprozeduren (22, 25, 39). Den Beweis für eine solche Umwandlung erbrachte CAMMOCK (15) mit in-vitro-Versuchen an Homogenisaten aus Rattennieren.

Prostaglandine werden auf einen Reiz hin synthetisiert und sofort freigesetzt. Sie werden, mit Ausnahme der Samenflüssigkeit, nicht gespeichert (4) und wirken auf benachbarte Zellen und Gewebe. Sie sind somit unter die sog. "Gewebs hormone" zu rechnen und erfüllen ihrer Natur nach eher defensive bzw. reaktive Aufgaben (84).

Die Metabolisierung erfolgt unter physiologischen Bedingungen hauptsächlich im Wirkorgan; in besonders großer Menge finden sich die abbauenden Enzyme jedoch in Lunge, Leber und Nierenrinde.

Bei Infusion von hohen PG-Dosen scheinen vor allem diese Orte von Bedeutung zu sein; allein bei einer einzigen Lungenpassage werden beim Hund und bei der Katze ca. 95% einer Dosis von $0,1 - 3,0 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ PG E inaktiviert (46, 59, 78). Beim Menschen scheint die Metabolisierungsrate pro Lungenpassage für PG E₁ allerdings nur etwas über 60% zu liegen (49). PG A wird wesentlich langsamer inaktiviert (59), so daß es lange Zeit für ein potentiell zirkulierendes Hormon gehalten wurde (72), bis erkannt wurde, daß es in vivo wahrscheinlich nicht vorkommt (siehe oben).

In Anbetracht der großen biologischen Aktivität in allen Teilen des Körpers ist die schnelle Inaktivierung der Prostaglandine sicherlich eine sinnvolle, wenn nicht lebensnotwendige Funktion:

Eine Mitwirkung der Prostaglandine findet sich, soviel man bisher annimmt, unter anderem bei



- der Kontraktion und Relaxierung glatter Muskulatur,
- der Thrombozytenaggregation,
- der Aktivierung von Osteoklasten und Entzündungszellen,
- der Auslösung von Fieber,
- der Sensibilisierung schmerzleitender Fasern und
- der Ausscheidung von Wasser und Elektrolyten (Übersichten bei OELZ, (92); HORTON, (60); WERNING, (128)).

Sie sind damit u.a. von Bedeutung für

- die Regulation des Blutdruckes,
- die Blutstillung,
- das Entzündungsgeschehen,
- die Reproduktion und
- die Regulation der Nierenfunktion.

Im folgenden sollen die für die Nierenfunktion wichtigen Wirkungen der Prostaglandine A, E und F auf den renalen Blutfluß, den renalen Gefäßwiderstand und die Reninfreisetzung sowie ihre Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz besprochen werden.

1.1 Einfluß der Prostaglandine auf die Nierendurchblutung

Am anästhesierten Tier bzw. am hypertensiven Patienten wirken Arachidonsäure, PG A und PG E vasodilatierend, d.h. der renale Blutfluß steigt an (Tab. 1.1). MALIK (77) fand bei einer etwas anderen Versuchsanordnung allerdings Vasokonstriktion nach PG E₁-Gaben an Ratten, nicht jedoch an Kaninchen. Möglicherweise bestehen hier Unterschiede von Spezies zu Spezies (siehe zu diesem Problem auch die Diskussionsbeiträge am Ende der Arbeit "Prostaglandins and the regulation of blood pressure" von McGIFF, 1975 (82)).

Autor	Jahr	PG	Appl. ort	Dosis		RBF	Nr.
				$\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$			
<u>Arachidonsäure</u>							
Bolger	1976		i. r.	25		↑	13
Tannenbaum	1975		i. r.	1,0	- 30,0	↑	111
<u>Prostaglandin A</u>							
Carr ^{xx)}	1970	A ₁	i. v.	0,48	- 1,32	↑	16
Fülgraff	1974	A ₁	i. r.	0,004	- 0,43 ^{x)}	↑	41
Lee ^{xx)}	1971	A ₁	i. v.	0,1	- 2,1	↑	71
"	"	"	"	2,1	- 11,2	n. s.	"
McGiff	1969	A _{1,2}	i. a. i. v.	0,04		↑	78
<u>Prostaglandin E</u>							
Arendshorst	1974	E ₁	i. r.	0,005	- 0,1	↑	5
Fülgraff	1974	E ₂	i. r.	0,0004	- 0,13	↑	41
Gerber	1978	E ₂	i. r.	0,01	- 0,1	↑	44
Gross	1973	E ₁	i. r.	0,09 ^{x)}		↑	50
Johnston	1967	E ₁	i. r.	0,0005	- 0,09 ^{x)}	↑	61
McGiff	1969	E _{1,2}	i. a.	0,04		↑	78
"	"	"	i. v.	"		n. s.	"
Moskowitz	1975	E ₁	i. r.	0,04 ^{x)}		↑	86
Riley	1974	E ₁	i. r.	0,05		↑	98
Strandhoy	1974	E _{1,2}	i. r.	0,15		↑	109
Tannenbaum	1975	E ₂	i. r.	0,01	- 0,3	↑	111
Vander	1968	E ₁	i. r.	0,0005	- 0,3 ^{x)}	↑	120
Yun	1977	E ₁	i. r.	0,24 ^{x)}		↑	133
<u>Prostaglandin F</u>							
Fülgraff	1974	F _{2α}	i. r.	0,0004	- 0,43 ^{x)}	n. s.	41
Tannenbaum	1975	F _{2α}	i. r.	0,03	- 1,0	n. s.	111

Tab. 1.1: Einfluß von Arachidonsäure, PG A, PG E und PG F auf den renalen Blutfluß (RBF). x) = Dosen wurden vom Autor in $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ umgerechnet und gerundet. xx) = Diese Versuche wurden an hypertensiven Patienten durchgeführt; alle anderen am anästhesierten Hund. i.r. = intra-renal; i.a. = intra-arteriell; i.v. = intra-venös; n.s. = kein signifikanter Effekt; die Nummern in der rechten Spalte beziehen sich auf das Literaturverzeichnis.

PG $F_{2\alpha}$, ein potenter Vasokonstriktor speziell an Venen (83), vermag die Nierendurchblutung am narkotisierten Hund in den in Tab. 1.1 genannten Dosen jedoch nicht zu beeinflussen.

Wegen der ausgeprägten Wirkung von PG A und PG E auf die Nierendurchblutung wurde längere Zeit diskutiert, ob renale Prostaglandine zur Aufrechterhaltung bzw. Autoregulation der Nierendurchblutung nötig sind (17, 32, 56, 81). Diese These schien sich allerdings nicht erhärten zu lassen:

1. An der isolierten, perfundierten Hundeniere ist die Autoregulation auch nach Blockade der PG-Synthese mit Indomethazin oder Meclofenamid intakt (64).
2. Am wachen Hund konnte, im Gegensatz zum anästhesierten, akut operierten Hund, eine Abnahme der Nierendurchblutung nach Indomethazin nicht gefunden werden (36, 57, 75, 110, 113, 122, 133).

Es wurde gefolgert, daß eine besondere pathophysiologische Situation, wie z.B. der bei einer Narkose erhöhte Nierengefäßwiderstand (siehe dazu auch Kap. 1.6), vorliegen muß, damit Prostaglandine in die Regulation der Nierendurchblutung eingreifen (62, 110, 113).

Zahlreiche Stimuli, die zu einer Verringerung des RBF führen, wie z. B. Infusion von Angiotensin II (1, 33, 43, 79) oder hypotensive Hämorrhagie (121), bewirken experimentell eine Steigerung der PG-Ausschüttung ins Nierenvenenblut, die nach Indomethazin oder Meclofenamid ausbleibt: gleiche pressorische Reize sind dann verstärkt wirksam. Nach einer Vorbehandlung mit PG E kann man dagegen die vasokonstriktorische Wirkung von Angiotensin II, Noradrenalin und Nervenstimulation blockieren (18, 76).

Auch die nach einer kurzzeitigen Ischämie der Niere auftretende reaktive Hyperämie ist mit einer signifikanten Erhöhung der PG-Ausschüttung verbunden und bleibt nach PG-Synthese-Hemmung aus (57, 110).

Prostaglandine haben also in Bezug auf die Nierendurchblutung eine protektive Wirkung (127). Das paßt zu den allgemeinen Eigenschaften dieser Substanzgruppe, nämlich daß sie nicht gespeichert werden und ihre Synthese "auf Abruf", also auf einen spezifischen oder unspezifischen, potentiell schädlichen Reiz hin erfolgt.

1.2 Prostaglandine und das Renin-Angiotensin-System

Es besteht eine enge Verbindung zwischen den renalen Prostaglandinen und dem Renin-Angiotensin-System (Übersicht bei DAVIS, 26):

- Seit den Arbeiten von McGIFF et al. (79) ist bekannt, daß intrarenale Infusion von AT II bei narkotisierten Hunden zur Freisetzung von vasodilatorisch wirksamem "prostaglandin-like material"¹⁾ führt; mehrere Untersucher konnten diese Beobachtung in der Folgezeit bestätigen (1, 43, 87). In-vitro-Versuche zeigten, daß die Wirkung nicht auf der von AT II induzierten Vasokonstriktion beruht (23), sondern auf einer direkten Stimulation von interstitiellen Zellen des Nierenmarkes (138, 139) bzw. von Zellen des Gefäßendothels (47).
- Infusion von Arachidonsäure (13, 69, 124), PG E₁ (98, 129, 133) und PG E₂ (44) führt bei verschiedenen anästhesierten Tierspezies (Hund, Kaninchen, Ratte) zu einem Anstieg der Plasmapreninaktivität (PRA). VANDER (120) konnte diesen Effekt am anästhesierten Hund allerdings nicht nachweisen; er arbeitete jedoch mit extrem niedrigen Dosen von PG E₁ (siehe dazu auch Tab. 1.1).

¹⁾ "prostaglandin-like material": diese Bezeichnung wurde gewählt, da spezifische Assays für die einzelnen PG noch nicht existierten; die Wirkungsanalyse in Bioassays ergab jedoch, daß es sich vorwiegend um PG E_{1,2} gehandelt haben muß.

- $\text{PG F}_{2\alpha}$ hemmt die Reninfreisetzung am anästhesierten Hund und an der isolierten Niere. Da PG E_2 durch eine Ketoreduktase in $\text{PG F}_{2\alpha}$ umgewandelt werden kann, bestimmt diese Reaktion bzw. das Verhältnis $\text{PG E}_2/\text{PG F}_{2\alpha}$ nach Ansicht von WEBER möglicherweise das Ausmaß der Reninfreisetzung (126).
- Blockade der PG-Synthese führt zu einer Abnahme der basalen und stimulierten Plasmareninaktivität am gesunden und hypertensiven Menschen (30, 40, 95, 102), sowie bei verschiedenen Tierspezies, unabhängig von einer Narkose (8, 69, 99, 113, 133). Dabei besteht eine hohe Korrelation zwischen der $\text{PRA}^{1)}$ und der Konzentration von PG E im Nierenvenenblut (113):

1.3 Einfluß der Prostaglandine auf den renalen Gefäßwiderstand

Durch die Änderung des renalen Gefäßwiderstandes hält die Niere ihre Durchblutung in weiten Grenzen konstant (Autoregulation).

Da Prostaglandine am anästhesierten Tier die Durchblutung zu steigern vermögen, ist zu erwarten, daß der Nierengefäßwiderstand gleichzeitig sinkt. Dies wurde gezeigt für PG E_1 am anästhesierten Hund (5, 133) und für PG A_1 am hypertensiven Menschen (71). Viele andere Untersucher, die eine Steigerung des RBF nach PG-Infusion feststellten, haben den RVR nicht berechnet. Da PG zu einer Abnahme bzw. keiner Veränderung des Blutdruckes führen (siehe Kap. 1.4) und sich RVR aus PAM/RBF errechnet, hätte sich auch bei diesen Arbeiten eine Abnahme von RVR ergeben. Umgekehrt steigt der RVR nach Indomethazin am anästhesierten Hund (36, 110, 113, 122, 135), nicht jedoch am wachen Tier (110, 113, 134, 135).

1) Abkürzungsverzeichnis am Anfang der Arbeit

Daraus wurde, ähnlich wie bei der Nierendurchblutung, der Schluß gezogen, daß Prostaglandine den RVR nur in besonderen pathophysiologischen Situationen zu senken vermögen, z.B. wenn er, wie bei Narkose oder Hypertonus, erhöht ist.

1.4 Wirkungen auf den Blutdruck

Die gefäßerweiternde Wirkung von PG A und PG E läßt erwarten, daß sie imstande sind, den Blutdruck zu senken.

Für PG A ist dieser Effekt in zahlreichen Untersuchungen am anästhesierten Tier (Hund, Katze) (59, 63, 70) und am Hypertoniker (16, 67, 71) belegt. Die Blutdrucksenkung erfolgt dosisabhängig, so daß DAVIS diesen Effekt für einen PG A-Bioassay nutzen konnte (25). Es sind allerdings erst relativ hohe Dosen von $> 2 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ wirksam (37, 42, 71); Autoren, die mit kleineren Infusionsraten arbeiteten, konnten keine signifikante Blutdruckänderung beobachten (50, 78).

Auch PG E senkt den Blutdruck, so daß HORTON (59) und GERKENS (46) die unterschiedliche Blutdrucksenkung nach intraarterieller bzw. intravenöser Infusion zur Berechnung der pulmonalen Exkretionsrate verwenden konnten. Die depressive Wirkung von PG E konnte allerdings nicht von allen Untersuchern gefunden werden; Tabelle 1.2 gibt einen Überblick. Wegen der schnellen Inaktivierung von PG E (siehe auch Kap. 1) spielen Applikationsform und -ort eine große Rolle:

Bolusinjektionen (Tab. 1.2, Nr. 1-4) führen in jedem Fall zu einem Blutdruckabfall, der bereits nach 15 Sekunden eintritt (100), typischerweise nur kurz anhält und von einem reaktiven Blutdruckanstieg gefolgt wird (59).

Nr.	Autor	Jahr	PG	Dosis $\frac{\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}}{\text{min}^{-1}} - 1$	Spezies	Appl.ort	Appl.form	PAM	Lit.verz. Nr.
1	Armstrong	1978	E ₂	1,0.....64,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$	a.R.	i.a./i.v.	Bolus	↓	6
2	Horton	1969	E ₁	0,01.....1,0 μg	a.K.	i.a./i.v.	Bolus	↓	59
3	Kannegiesser	1971	E ₁	0,005.....0,12 μg	a.K.	i.a.	Bolus	↓	65
4	Rose	1974	E ₂	5,0 $\mu\text{g}/\text{kg}$	a.H.	i.v.	Bolus	↓	100
5	Berl	1973	E ₁	0,28 ^{x)}	a.H.	i.r.	Kurzinf.	n.s.	11
6	Gerber	1978	E ₂	0,01 / 0,1	a.H.	i.r.	Kurzinf.	n.s.	44
7	Gerkens	1978	E ₂	0,03.....0,3	a.H.	i.r.	Kurzinf.	↓	46
8	Johnston	1967	E ₁	0,0005.....0,09 ^{x)}	a.H.	i.r.	Kurzinf.	n.s.	61
9	Riley	1974	E ₁	0,05	a.H.	i.r.	Kurzinf.	n.s.	98
10	Vander	1968	E ₁	0,0005.....0,3 ^{x)}	a.H.	i.r.	Kurzinf.	n.s.	120
11	Werning	1971	E ₁	0,625	a.H.	i.r.	Kurzinf.	n.s.	129
12	Yun	1977	E ₁	0,24 ^{x)}	a.H.	i.r.	Kurzinf.	n.s.	133
13	Berl	1973	E ₁	0,28 ^{x)}	a.H.	i.v.	Kurzinf.	↓	11
14 a	Gerkens	1978	E ₂	0,0003.....0,003	a.H.	i.a.	Kurzinf.	↓	46
14 b	Gerkens	1978	E ₂	0,01.....0,1	a.H.	i.v.	Kurzinf.	↓	46
15	Yoshimura	1979	E ₁	0,05.....0,1	Hyp.	i.v. xx	Kurzinf.	↓	132
16	McGiff	1969	E _{1,2}	0,04	a.H.	i.v.	Kurzinf.	n.s.	78
17	Kadowitz	1972	E _{1,2}	0,3	a.H.	i.a. (p)	Kurzinf.	n.s.	63
18	Hockel	1979	E ₂	2,0	w.H.	i.r.	7 - Tage Dauerinf.	↓	58

Tab. 1.2: Einfluß von PG E auf den arteriellen Mitteldruck (PAM).

x) = Die vom jew. Autor angegebenen Dosen wurden in die hier angegebene Einheit umgerechnet und ggf. gerundet. xx) = Angabe über Applikationsort war nicht vorhanden; da es sich um hypertensive Menschen (Hyp.) handelte, ist i.v.-Infusion anzunehmen. a.R. = anästhesierte Ratte; a.K. = anästh. Katze; a.H. = anästh. Hund; w.H. = wacher Hund; i.a. = intra-aortal; i.v. (p) = intra-arteriell (peripher); alle anderen Bezeichnungen wie in Tab. 1.1

Verwendet man Kurzinfusionen und wartet die Einstellung von steady-state-Bedingungen ab, so ergibt sich folgendes Bild:

- Bei intrarenaler Applikation (Tab. 1.2, Nr. 5-12) konnte lediglich GERKENS (Tab. 1.2, Nr. 7) unter PG E₂ eine geringe Blutdrucksenkung um 2 - 9 mm Hg finden. Der größte Teil des PG E wird wahrscheinlich gleich in der Nierenrinde von den dort in großer Menge vorkommenden PG-Isomerasen und -Ketoreduktasen zu inaktiven Metaboliten umgebaut.
- Bei intra-aortaler Infusion (Tab. 1.2, Nr. 14 a) erreicht am ehesten eine relativ große PG-Menge die Peripherie, so daß schon sehr geringe Dosen zu einem systemischen Druckabfall führen; Infusion in eine einzelne periphere Arterie reicht dazu allerdings nicht aus (Tab. 1.2, Nr. 17).
- Intravenöse Infusion führte bei den Versuchen von McGIFF (Tab. 1.2, Nr. 15) zu keiner signifikanten Wirkung; drei andere Untersucher (Tab. 1.2, Nr. 12, 13, 14) fanden am narkotisierten Hund bzw. Hypertoniker einen deutlichen Blutdruckabfall nach i.v. Infusion von PG E_{1,2}, obwohl sie ähnliche Dosen wie McGIFF verwendeten. Möglicherweise entgeht also doch ein größerer Teil an PG E der Metabolisierung durch die Lunge (GOLUB (49) fand an gesunden Versuchspersonen mit Hilfe von radioaktiv markierten Prostaglandinen, daß ca. 1/3 des PG E₁ nicht in der Lunge metabolisiert wird) oder es hat sich ein anderer stabiler Metabolit gebildet.
- HOCKEL (Tab. 1.2, Nr. 17) führte eine 7-Tage-Dauerinfusion am wachen Hund durch. Unter PG E₂ ($2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, intrarenal) beobachtete er zunächst - wie auch die Studien mit intrarenaler Kurzinfusion - keine signifikante Änderung. Am 2. Tag aber begann der Blutdruck um 10 - 15 mm Hg zu steigen und blieb auf dieser Höhe bis Versuchsende. Der Anstieg war mit einem Anstieg der Plasmapreninaktivität eng korreliert.

Im Langzeitversuch scheint also eine reninstimulierende, in der Bilanz pressorische Wirkung der Prostaglandine im Vordergrund zu stehen, im Gegensatz zu der eher depressorischen Wirkung im Kurzzeitversuch.

PG $F_{2\alpha}$ ist zwar ein potenter Vasokonstriktor, vor allem an Venen (83, 108), ist aber am anästhesierten Tier anscheinend nicht in der Lage, den systemischen Blutdruck zu beeinflussen (18,41,50).

Nach einer Blockade der PG-Synthese mit Indomethazin oder Meclofenamid fanden eine ganze Reihe von Autoren am wachen Hund (27,66,110,135, 136) bzw. Kaninchen (99) keine Blutdruckänderung; am anästhesierten Tier wurde teils eine Wirkung beobachtet (9, 75, 113, 133), teils nicht (101, 135). COLINA-CHOURIO et al., die allerdings sehr hohe Dosen von Indomethazin verwendeten, erzielten am wachen Kaninchen bei 14-tätiger Versuchsdauer eine kontinuierliche Blutdrucksteigerung um 30 mmHg (19). Die Autoren schließen daraus, daß eine Mitwirkung der Prostaglandine bei der Blutdruckregulation wahrscheinlich sei, wenn auch der genaue Mechanismus bisher noch nicht bekannt ist.

Generell werden folgende Möglichkeiten diskutiert:

- Da in allen bisher untersuchten Geweben des Kreislaufsystems Prostaglandin-Synthetase-Aktivität nachzuweisen ist (2, 93, 112, 114), könnten lokal produzierte Prostaglandine über die Einstellung des peripheren Gefäßwiderstandes an der Blutdruckregulation beteiligt sein.
- Über die renale Natrium- und Wasserausscheidung beeinflussen Prostaglandine das Extrazellulärvolumen und somit den Blutdruck (3, 20, 51).

Möglicherweise spielt die verminderte Aktivität blutdrucksenkender Faktoren, etwa des Prostaglandin-Systems, eine wichtige Rolle bei der Entstehung der Hypertonie (82, 119, 135).

1.5 Einfluß der Prostaglandine auf die Herzfrequenz (HF)

In der Literatur liegen nur relativ wenige Hinweise auf den Zusammenhang zwischen Prostaglandinwirkung und Herzfrequenz vor. LEE (73) nimmt an, daß der durch PG induzierte Blutdruckabfall sekundär zu einer Steigerung von Herzfrequenz und Herzminutenvolumen führt.

Tatsächlich berichten die Autoren, die einen Blutdruckabfall unter PG fanden, über ein Ansteigen der HF (16, 59); war der Blutdruck nicht signifikant verändert, blieb auch die Frequenz unverändert (61, 120, 129, 133). Nur in einem Fall wurde ein Anstieg der HF ohne gleichzeitigen bzw. vorhergehenden Blutdruckabfall gefunden (98). Inwieweit es sich dabei um eine direkte Prostaglandinwirkung handelte, oder ob z.B. andere Versuchsbedingungen vorlagen, läßt sich aus den Angaben der Arbeit allerdings nicht ableiten.

1.6 Zielsetzung der Arbeit

Alle vorliegenden Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Prostaglandine auf Nierendurchblutung und Plasmareninaktivität verwendeten entweder

1. anästhesierte Tiere oder
2. PG-Synthese-Hemmer wie Indomethazin, Meclofenamid usw.

ad 1.: Unter Narkose sind zahlreiche Parameter der Nierenfunktion verändert, insbesondere ist

- der Nierenwiderstand erhöht (135),
- die Nierendurchblutung vermindert (123),
- die Plasmareninaktivität erhöht (74) und
- die Prostaglandinsynthese gesteigert (113).

Diese Effekte sind bei allen gebräuchlichen Narkotika und einigen Muskelrelaxantien qualitativ ähnlich, lediglich die quantitative Ausprägung ist, auch in Abhängigkeit von der Narkosetiefe, unterschiedlich (28, 94). Darüberhinaus hat die bei den Versuchen am anästhesierten Tier meistens vorhergehende chirurgische Manipulation (z.B. Laparatomie) (85, 113, 106), ja selbst leichte mechanische Irritation (96) eine Steigerung der Prostaglandin- bzw. Reninfreisetzung zur Folge.

Die in solchen Versuchen gewonnenen Ergebnisse sind nicht geeignet, Rückschlüsse auf die Rolle der Prostaglandine im physiologischen, d.h. wachen Zustand zu ziehen.

ad 2.: Um zu prüfen, welche Funktionen sich nach Blockade der Prostaglandinsynthese ändern, werden Substanzen wie Indomethazin, Meclofenamid oder RO 20-5720 verwendet (Übersicht bei FLOWER, 38). Nachteil bei allen diesen Versuchen ist, daß außer der Hemmung der Prostaglandin-Synthese noch andere direkte oder indirekte Wirkungen der Testsubstanz auf den gemessenen Parameter vorliegen können. Für Indomethazin etwa, das am besten untersucht ist, sind eine Fülle von weiteren Wirkungen experimentell bewiesen worden (32, 38).

DUNN (32) leitet daraus die naheliegende Forderung ab, alle Untersucher sollten wenigstens mit möglichst vielen PG-Synthese-Hemmstoffen gleichzeitig arbeiten. Diese Forderung ist aber in den seltensten Fällen erfüllt (siehe Tab. 1.3): Ca. 60 % der in dieser Arbeit zitierten Autoren verwendeten lediglich eine Substanz, zumeist Indomethazin. Die restlichen 40 % verwendeten zwei Substanzen, und zwar hauptsächlich Indomethazin und Meclofenamid. In keiner Studie wurden mehr als zwei Synthese-Hemmstoffe parallel verwendet.

Anzahl der verwendeten Prostaglandin-Synthetase-Hemmstoffe:

<u>EINER</u>		<u>ZWEI</u>	
Bartha	1977 (9)	DeForrest	1980 (27)
Davis	1972 (25)	Kaloyanides	1976 (64)
Donker	1976 (30)	Kirschenbaum	1976 (66)
Feigen	1976 (36)	Lonigro	1973 (75)
Larsson	1974 (69)	Swain	1975 (110)
Romero	1976 (99)	Terragno	1977 (113)
Rosenblatt	1978 (101)	Venuto	1975 (122)
Yun	1977 (133)		
Zambraski	1977 (134)		
Zimmerman	1978 (135)		
Zins	1975 (136)		

Tab. 1.3: Anzahl der von den in dieser Arbeit zitierten Autoren verwendeten PG-Synthese-Hemmstoffe. Die Zahlen in den Klammern beziehen sich auf das Literaturverzeichnis.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, den Einfluß der Prostaglandine A_1 , E_1 , E_2 und $F_{2\alpha}$ auf Nierendurchblutung, Plasmareninaktivität, Blutdruck und Herzfrequenz am wachen, ruhenden Tier und unter weitestgehendem Ausschluß exogener Stimuli zu untersuchen. Sie steht dabei am Anfang einer Serie von Versuchen, die der Fragestellung einer möglichen Beeinflussung des akuten Nierenversagens durch Prostaglandine nachgehen sollen (89).

2 MATERIAL UND METHODE

2.1 Auswahl der Tiere und Tierhaltung

Es wurden reinrassige Beagle-Hündinnen im Alter von etwa einem Jahr verwendet. Das durchschnittliche Körpergewicht betrug $10,9 \pm 0,75$ kg. Die Tiere stammten aus soliden Versuchstierzuchtanstalten¹⁾ und waren entwurmt und geimpft. Die Tiere wurden in klimatisierten Räumen einzeln in Stoffwechselkäfigen gehalten, bei denen Kot und Urin sofort durch einen Rost fallen, so daß größtmögliche Sauberkeit gewährleistet ist. Die Käfige wurden täglich gründlich gereinigt. Die Ernährung bestand aus handelsüblichem Dosenfutter²⁾ und freiem Zugang zu Wasser. Die wegen der Einzelhaltung zunächst oft scheuen Tiere wurden an den Umgang mit dem Menschen und an mehrstündiges ruhiges Liegen auf der Seite sowie die Geräusche der Meß- bzw. Registrationsgeräte gewöhnt.

2.2 Operatives Vorgehen

Operationstechnik, Auswahl und Anordnung der Implantate orientierten sich an der von REINHARDT et al. beschriebenen Methode (97).

Alle Operationen wurden wegen der angestrebten langen Verweildauer der Katheter unter streng aseptischen Bedingungen durchgeführt. Vor OP-Beginn wurden die Tiere gründlich gebadet und geschoren. Zur Narkoseeinkleitung wurde Methohexital-Natrium³⁾ (7 - 10 mg/kg) i.v. verabreicht. Nach endotrachealer Intubation (Woodbridge-Tubus, 32 - 36 Ch.) erfolgte kontrollierte Beatmung mit einem Pulmomaten (Drägerwerke Lübeck); das

1) - Versuchstierfarm Dr. Chr. Graf von Degenfeld, 7340 Geislingen
- Fritz Ziebarth, 8531 Sugenheim

2) - Tierfarm Erkrath KG, 6451 Rodenbach 1

3) PAL (Effem GmbH)
Brevimytal-Na^R (Lilly Pharma)

Atemzugvolumen wurde auf 25 - 30 ml/kg eingestellt, die Atemfrequenz betrug ca. 14/min.. Das Beatmungsgemisch bestand aus Sauerstoff und Lachgas im Verhältnis 1 : 2 und einer Beimischung von 0,8 - 1,0 Vol% Halothan.

Nach rechtsseitigem Flankenschnitt in typischer Weise und Exposition der Niere wurden nacheinander Arterie, Vene und Ureter unterbunden. Die Operationsdauer betrug in der Regel 30 - 60 Minuten.

Sechs bis acht Wochen nach der Nephrektomie wurde die linke Niere ebenfalls über einen Flankenschnitt freigelegt und die Arteria renalis vom Aortenabgang bis zum Nierenhilus sauber freipräpariert. Anschließend wurde ein elektromagnetischer Blutströmungsaufnehmer (Typ B, "non occlusiv", Fa. Speth GmbH, Darmstadt) mit einem Innendurchmesser von 3,0 - 4,5 mm sowie, etwas weiter distal, eine aufblasbare Plastikmanschette (sog. "O-cuff")¹⁾ implantiert (siehe dazu auch Kap. 2.7.1).

Schließlich wurde nach Arteriotomie der Arteria femoralis und Unterbindung des distalen Anteiles ein Polyäthylen-Katheter (Pharmaseal K-30) in die Aorta bis oberhalb des Abganges der Nierenarterie vorgeschoben. Die richtige Position des Katheters wurde nach Abschluß der Versuche per sectionem kontrolliert. Abb. 2.2 zeigt die Anordnung der Implantate.

Sämtliche Kabel und Schläuche wurden subkutan verlegt und in der Nackengegend ausgeleitet. Die Stecker wurden mit Kompressen gepolstert und von einem Schlauchverband (tubigrip, Gr. J) gehalten; darüber trugen die Tiere Schutzwesten aus grobem Leinen²⁾.

1) Freundlicherweise zur Verfügung gestellt von der Technischen Abteilung des Klinikums Charlottenburg der Freien Universität Berlin.

2) Für die Herstellung der Hundewesten danken wir der Nähstube des Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin.

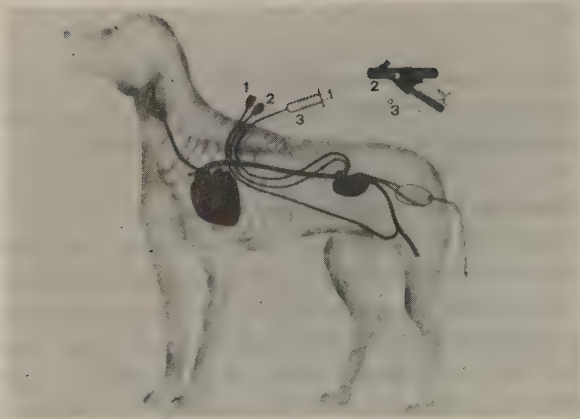


Abb. 2.2: Anordnung der Implantate

1) Arterieller Verweilkatheter; 2) Flußmesser; 3) O-cuff (siehe Text). Der Ausschnitt zeigt die Lage der Implantate an der Arteria renalis, im Hintergrund die Aorta.

2.3 Tagesprotokoll

Täglich wurden Körpergewicht, Körpertemperatur, Futteraufnahme und Harnvolumen kontrolliert. Darüberhinaus wurde mindestens einmal täglich ein Verbandswechsel vorgenommen, bei dem neben der allgemeinen Kontrolle des Befindens speziell auf

- den Zustand der Austrittsstellen der Implantate und
- die Rückläufigkeit des Katheters geachtet wurde.

Zur Vorbeugung einer Verstopfung des Katheters wurden täglich ca. 1000 I.E. Heparin in 1 ml physiologischer Kochsalzlösung eingebracht und am nächsten Tag wieder entfernt. Die Menge war so bemessen, daß so gut wie kein Heparin in den Blutkreislauf gelangte. Sonstige Medikamente wurden streng gemieden, um eine Beeinflussung der gemessenen Parameter bzw. der Nierenfunktion auszuschließen. Trat nach längerer Katheter-Verweildauer eine Infektion auf (Fieber $> 39^{\circ}\text{C}$, Futterverweigerung), wurden die Versuche sofort ausgesetzt. Eine wichtige Funktion des täglichen Verbandwechsels war es, die Tiere an den Umgang mit dem Menschen und die Laboratmosphäre zu gewöhnen. Bei dieser Gelegenheit konnte schrittweise längeres, ruhiges Liegen, wie es für die Versuche nötig war, eingeübt werden.

2.4 Meßtechnische Verfahren

Einen Überblick über die Meßanordnung gibt das Blockschaltbild (Abb. 2.3).

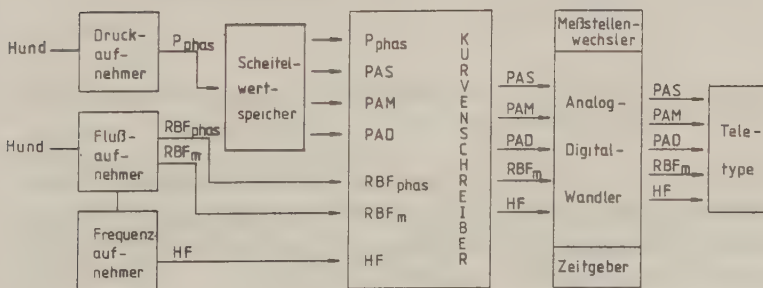


Abb. 2.3: Schematische Darstellung der Meßanordnung;

PAS = systolischer arterieller Blutdruck, PAM = arterieller Mitteldruck, PAD = diastolischer arterieller Blutdruck, RBF_m = mittlerer renaler Blutfluß, HF = Herzfrequenz

Alle Daten wurden zweifach registriert, und zwar

1. direkt, d.h. als dynamische Kurve, über einen SCHWARZER-Mehrkanal-Schreiber. Abb. 2.4 zeigt Ausschnitte aus einer typischen Originalregistrierung während PG A_1 -Infusion.
2. als Zahlenwert. Mit Hilfe eines Analog-Digital-Wandlers wurden alle 30 sec die aktuellen Meßwerte ausgedruckt und gespeichert (Teletype-Fernschreiber).

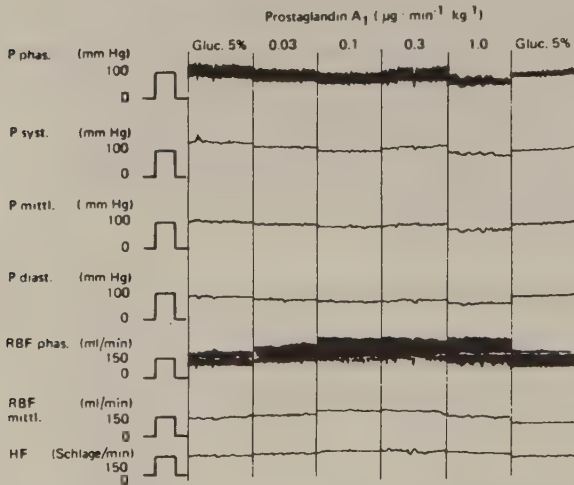


Abb. 2.4: Ausschnitte aus einer typischen Originalregistrierung während PG A_1 -Infusion

Die Messung des Blutdruckes erfolgte über den Aortenkatheter mit einem Statham-Druckaufnehmer (Typ P 23 Db). Ein Scheitelwertspeicher (Hellige Recomed) registrierte den systolischen (PAS) und den diastolischen Blutdruck (PAD) und errechnete den Mitteldruck (PAM).

Für die Messung des renalen Blutflusses (RBF) wurde ein elektromagnetischer Blutströmungsaufnehmer (Typ B, "non-occlusiv", Fa. Speth GmbH, Darmstadt) verwendet, bei dem ein elektromagnetisches Feld zwischen zwei Polen an der Arteria renalis erzeugt wird. Das vorbeiströmende Blut verursacht Störungen in diesem Feld, die als Potentialänderungen abgeleitet und verstärkt werden (Blutströmungsmeßgerät Hellige Recomed). Es wurde sowohl der phasische Verlauf ($\text{RBF}_{\text{phas.}}$) als auch der (errechnete) mittlere Blutfluß (RBF) aufgezeichnet.

Der Herzfrequenzmesser (Hellige Recomed) verwendete als Ausgangssignal die pulssynchrone Änderung von $\text{RBF}_{\text{phas.}}$.

2.5 Bestimmung der Plasmapareninaktivität (PRA)

Es wurde die Methode von HABER et al. (52) in der von OELKERS (91) abgewandelten Form angewendet¹⁾. Standards, markiertes Antigen und Antikörper wurden dem Angiotensin I-Kit der Fa. New England Nuclear entnommen.

Die Proben wurden in EDTA-Röhrchen (1 mg/ml) abgenommen, sofort auf Eis gelegt und unter Kühlung abzentrifugiert. Das Plasma wurde sofort eingefroren und bei -20°C bis zum Tag der Bestimmung gelagert.

Die Auszählung der Proben erfolgte an einem Packard- γ -Szintillationszähler. Die Berechnung wurde mit einem speziellen Programm ('spline function') auf einem IBM 1800 Computer vorgenommen.

Aufgrund technischer Probleme konnte die Plasmapareninaktivität bei den Versuchen mit $\text{PG F}_{2\alpha}$ und einigen anderen Versuchen nicht bestimmt werden.

1) in Zusammenarbeit mit dem Labor Prof. Dr. W. Oelkers, Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin

2.6 Herkunft, Aufbereitung und Verabreichung der Prostaglandine

Es wurden die Prostaglandine A₁, E₁, E₂ und F₂ verwendet¹⁾.

Aus der lyophilisierten Trockensubstanz wurde gemäß den Herstellerangaben eine Stammlösung in reinstem Äthanol (1 mg/ml) hergestellt. Die Äthanolkonzentration in der schließlich zur Infusion gelangenden Lösung lag damit unter 0,01 Vol%. Diese geringe Konzentration hat nach Untersuchungen von FÜLGRAFF (41) keinen Einfluß auf die gemessenen Parameter.

Die Haltbarkeit der Stammlösungen wird vom Hersteller wie folgt angegeben

PG A₁ : bei einer Konzentration von 1 mg/ml stabil für 2 Jahre bei + 4° C

PG E₁ : keine Daten vorhanden; vermutlich ähnlich wie bei PG E₂

PG E₂ : bei einer Konzentration von 10 mg/ml Zerfall von 10 % in 6 Monaten bei + 4° C

PG F₂ : keine Daten verfügbar; wahrscheinlich stabil bei + 4° C

Sicherheitshalber wurden die Lösungen bei - 20° C gelagert und nach 3 Monaten (PG A₁ nach 6 Monaten) erneuert.

Jeweils unmittelbar vor dem Einzelversuch wurde ein Aliquot der Stammlösung entnommen und mit Glucoselösung (5 %) so verdünnt, daß bei einer Infusionsgeschwindigkeit von 0,5 ml/min (Perfusor-Infusionspumpe) und dem jeweiligen Körpergewicht des Versuchstieres eine Infusionsrate von 0,03 / 0,1 / 0,3 / 1,0 µg·min⁻¹·kg⁻¹ entstand.

1) freundlicherweise zur Verfügung gestellt von der Fa. Upjohn, Connecticut, USA

2.7 Versuchsprotokoll

2.7.1 Eichung der Geräte

Vor jedem Versuch wurde die Eichung der Meßgeräte kontrolliert. Bei den ab Werk geeichten Blutströmungsaufnehmern wurde lediglich der vorgeschriebene Verstärkungsfaktor am Gerät eingestellt; außerdem wurde vor Beginn einer jeden Versuchsserie die automatische Nullpunkteinstellung mit Hilfe der Plastikmanschette um die Nierenarterie kontrolliert. Die Eichung des Druckaufnehmers erfolgte bei Umgebungsdruck und bei 100 mm Hg mit Hilfe eines mechanischen Druckapparates nach GAUER. Für den Frequenzmesser war keine gesonderte Eichung erforderlich. Schließlich wurde ein Probeausdruck mit dem Fernschreiber gefertigt und die richtige Verstärkung am Kurvenschreiber eingestellt.

2.7.2 Versuchsdurchführung

Die Tiere waren zu Versuchsbeginn ca. 18 Stunden nüchtern und hatten seit mindestens 7 Tagen keinerlei Medikamente bekommen. Der eigentliche Versuch gliederte sich in drei Phasen (siehe auch Abb. 2.6):

- 1) 1. Kontrollperiode
- 2) PG-Infusion in 4 aufsteigenden Dosen
- 3) 2. Kontrollperiode (Nachkontrolle)

Die Dauer eines jeden Versuchsintervalles (Kontrollperioden und die einzelnen Stufen der PG-Infusionen) betrug jeweils 20 Minuten. Vorversuche hatten ergeben, daß sich innerhalb dieser Zeitspanne ein steady-state-Zustand einstellt.

1. Phase: KONTROLLPERIODE

Unter fortlaufender Registrierung aller in 2.4 genannten Parameter wurde zur Bestimmung der Basiswerte für die Dauer von 20 Minuten eine 5%ige Glukoselösung infundiert. Am Ende der Kontrollperiode wurde die erste Probe zur Bestimmung der PRA (Nullwert) entnommen.

2. Phase: PROSTAGLANDININFUSIONEN

Für jeweils 20 Minuten wurden aufsteigende Konzentrationen eines PG-Typs in 5%iger Glukoselösung infundiert. Die Infusionsraten waren $0,03 / 0,1 / 0,3 / 1,0 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$. Am Ende eines jeden 20-Minuten-Intervalles wurde eine Reninprobe aus dem Katheter entnommen.

3. Phase: KONTROLLPERIODE

Im Anschluß an die PG-Infusionen wurde wiederum für 20 Minuten 5%ige Glukoselösung infundiert.

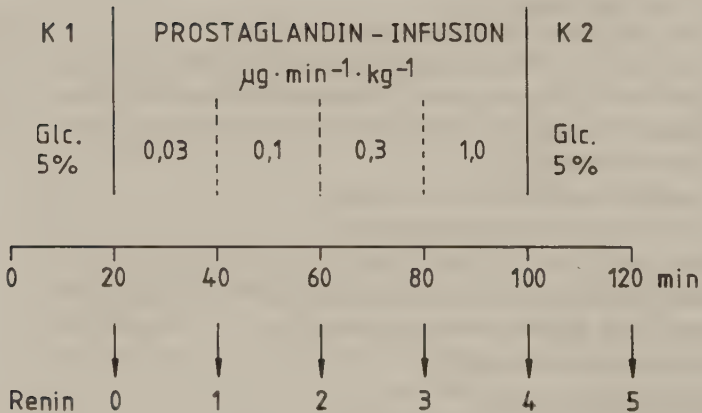


Abb. 2.6: Versuchsprotokoll;

K 1,2 = Kontrollphase 1,2

2.8 Auswertung und Statistik

Für die Auswertung wurden die Meßwerte der letzten 5 Minuten eines jeden Intervalles verwendet. Für jede Konzentrationsstufe eines PG-Typs und die 2. Kontrollphase wurden Mittelwert, Standardabweichung und prozentuale Änderung gegenüber dem Nullwert (1. Kontrollperiode) berechnet.

Der renale Gefäßwiderstand (RVR) wurde in PRU (= peripheral resistance units) berechnet (76):

$$\text{PRU (mmHg.ml}^{-1}\text{.min)} = \frac{\text{PAM (mmHg)}}{\text{RBF (ml/min)}}$$

Signifikanz wurde für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ angenommen. Die Prüfung wurde nach dem Vorzeichentest von DIXON und MOOD (29) für verbundene Stichproben vorgenommen.

Die Unabhängigkeit zweier Meßreihen wurde anhand der Quadrantenkorrelation geprüft (103). Der Korrelationskoeffizient (r) wurde nach der von SACHS angegebenen Methode bestimmt (104 b).

3 E R G E B N I S S E ¹⁾

3.1 Nierengewichte und laborchemische Parameter

Das Gewicht der vor Versuchsbeginn entnommenen rechten Niere wurde mit dem der per sectionem gewonnenen linken Niere verglichen (Tab. 3.1). Es resultierte eine durchschnittliche Gewichtszunahme um 25 %. Da auch der Sektionsbefund in allen Fällen unauffällig war, kann eine durch die Implantate etwa verursachte Nierenarterienstenose ausgeschlossen werden.

Hund	rechte Niere (g)	linke Niere (g)
A	37,4	44,5
D	33,1	43,0
E	55,8	63,0
F	35,0	47,3
G	40,7	52,1

Tab. 3.1: Nierengewichte nach Uninephrektomie (rechte Niere) und nach Abschluß der Untersuchungen (linke Niere)

Tab. 3.2 zeigt die vor Versuchsbeginn erhobenen allgemeinen laborchemischen Parameter. Sie lagen sämtlich im Normbereich.

¹⁾ Die Einzelergebnisse der Versuche und die errechneten Mittelwerte können dem Datenanhang entnommen werden.

Allgemeine Parameter	H U N D E	A / D / E / F / G
Serum-Kreatinin	76,6 $\pm$ 25,6	μ mol/l
Serum-Natrium	146,2 $\pm$ 5,8	mmol/l
Serum-Kalium	4,0 $\pm$ 0,6	mmol/l
Serum-Harnstoff	11,2 $\pm$ 6,2	mg/100 ml
Serum-Osmolarität	303,3 $\pm$ 17,9	mosmol/l

Tab. 3.2: Allgemeine Serum-Parameter;
n = 29, Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung

3.2 Prostaglandin A₁

Es wurden neun Versuche an drei Tieren durchgeführt.

Abb. 3.1 zeigt die Änderungen der gemessenen Kreislaufparameter und des Nierenwiderstandes. Für den renalen Blutfluß (RBF) und die Herzfrequenz (HF) ergab sich in den ersten drei Infusionsstufen ein dosisabhängiger Anstieg. Bei Dosiserhöhung fielen jedoch beide Parameter wieder ab; diese Gegenbewegung hielt beim RBF bis in die Kontrollphase hinein an, so daß der Endwert durchschnittlich etwa 14 % unter dem Ausgangswert lag.

Die dosisabhängige Reduktion des arteriellen Mitteldruckes (PAM) war nach Absetzen der PG A₁-Infusion schnell reversibel; die Änderungen waren jedoch durchweg geringer als die des renalen Blutflusses (maximale Ab- bzw. Zunahme im Durchschnitt 24 % bzw. 40 %). Der Nierenwiderstand (RVR), der sich ja als Quotient aus PAM/RBF errechnet, spiegelt daher im wesentlichen den Verlauf des renalen Blutflusses. Weiterhin zeigen die Vierfeldertafeln (Abb. 3.3 b/c), daß die

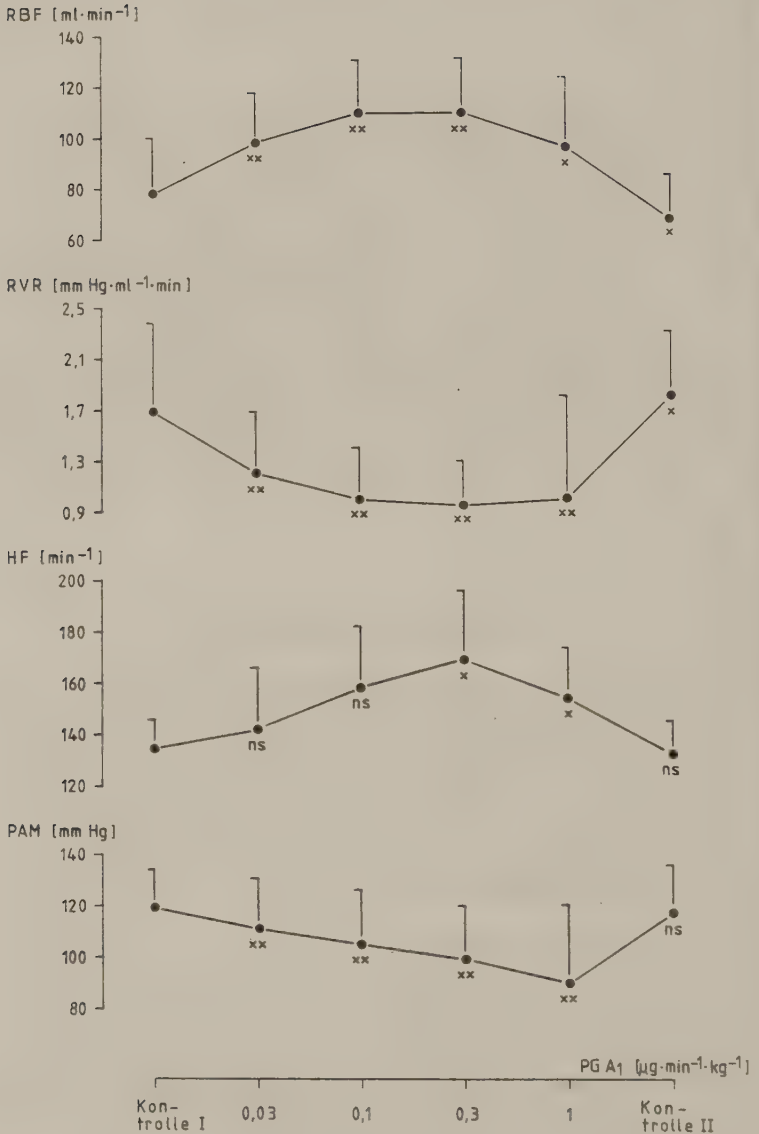


Abb. 3.1: Renaler Blutfluß (RBF), Nierengefäßwiderstand (RVR), Herzfrequenz (HF) und arterieller Mitteldruck (PAM) unter steigenden Dosen von PG A₁. Mittelwerte und Standardabweichung.
 x = p < 0,05; xx = p < 0,01; n.s. = nicht signifikant. n = 9

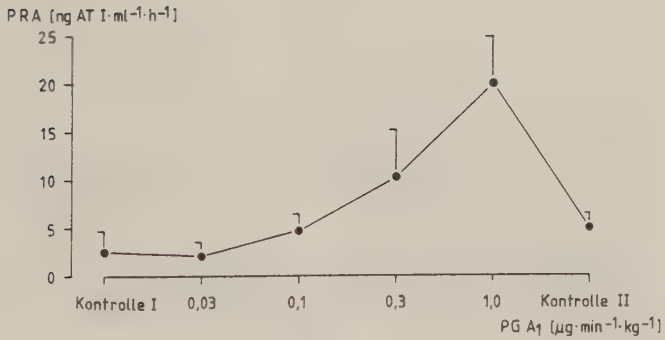
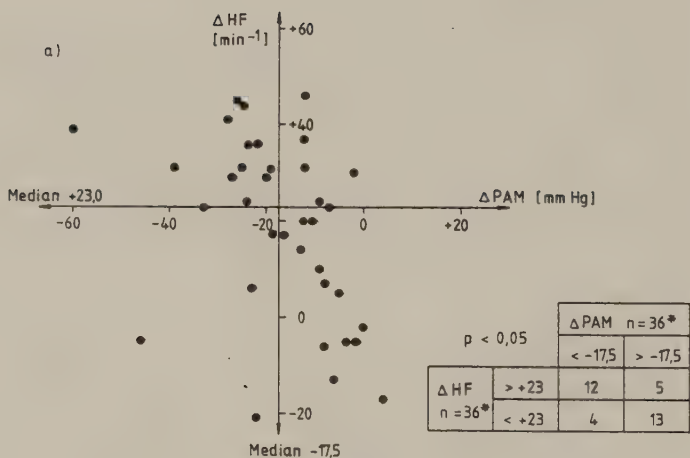


Abb. 3.2: Plasmareninaktivität (PRA) unter steigenden Dosen von PG A₁. Mittelwerte und Standardabweichung.
n = 6; Abkürzungen wie Abb. 3.1



b)

		Δ HF n = 36 *	
		< +23	> +23
Δ RBF n = 36 *	> +24,5	7	11
	< +24,5	10	6

c)

		Δ PAM n = 36	
		< -17,5	> -17,5
Δ RBF n = 36	> +24,5	10	8
	< +24,5	8	10

Abb. 3.3: a) Quadrantenkorrelation und Vierfeldertafel. Es wurden die Änderungen des arteriellen Mitteldruckes (ΔPAM) gegen die der Herzfrequenz (ΔHF) unter PG A₁ aufgetragen. Die Abhängigkeit ist signifikant ($p < 0,05$).
 b) und c) Vierfeldertafeln für $\Delta RBF/\Delta HF$ und $\Delta RBF/\Delta PAM$. Die Parameter sind voneinander unabhängig.
 * Die Summe der Einzelfelder ergibt teilweise nicht genau die Anzahl n, da einzelne Punkte genau auf dem Median lagen und nicht berücksichtigt werden konnten.

Änderungen des RBF weder mit denen des systemischen Druckes noch mit denen der Herzfrequenz korrelieren. Die Änderungen von HF und PAM waren allerdings untereinander in der Art verknüpft, daß der Frequenzanstieg um so ausgeprägter war, je stärker der Druck abfiel (Abb. 3.3 a).

Die Plasminogenaktivität stieg unter PG A_1 -Infusion durchschnittlich bis auf das 8-fache des Ausgangswertes (Abb. 3.2) und war damit stärker erhöht als bei allen anderen untersuchten Prostaglandinen.

3.3 Prostaglandin E_1

Es wurden neun Versuche an drei Tieren durchgeführt.

Die maximale Flußsteigerung wurde bei PG E_1 mit durchschnittlich 25 % bereits bei der geringsten Infusionsstufe erreicht (Abb. 3.4). Einen signifikanten Blutdruckabfall bewirkte PG E_1 erst bei einer Dosis von $1,0 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$.

Die Korrelation der einzelnen Änderungswerte von PAM und RBF ergab zunächst eine eben signifikante Beziehung zwischen RBF und PAM (Abb. 3.6 a). Dieser Zusammenhang besteht jedoch nicht mehr, wenn man drei Werte ausklammert, bei denen der arterielle Mitteldruck auf Werte unter 82 mm Hg abgesunken war (in der Zeichnung durch einen Kreis markiert; siehe hierzu auch die Ausführungen in der Diskussion).

Unabhängig von der ausbleibenden Senkung des arteriellen Mitteldruckes stieg die Herzfrequenz in den ersten beiden Konzentrationsstufen kontinuierlich an, um bei höheren Dosen, allerdings langsamer, wieder abzufallen.

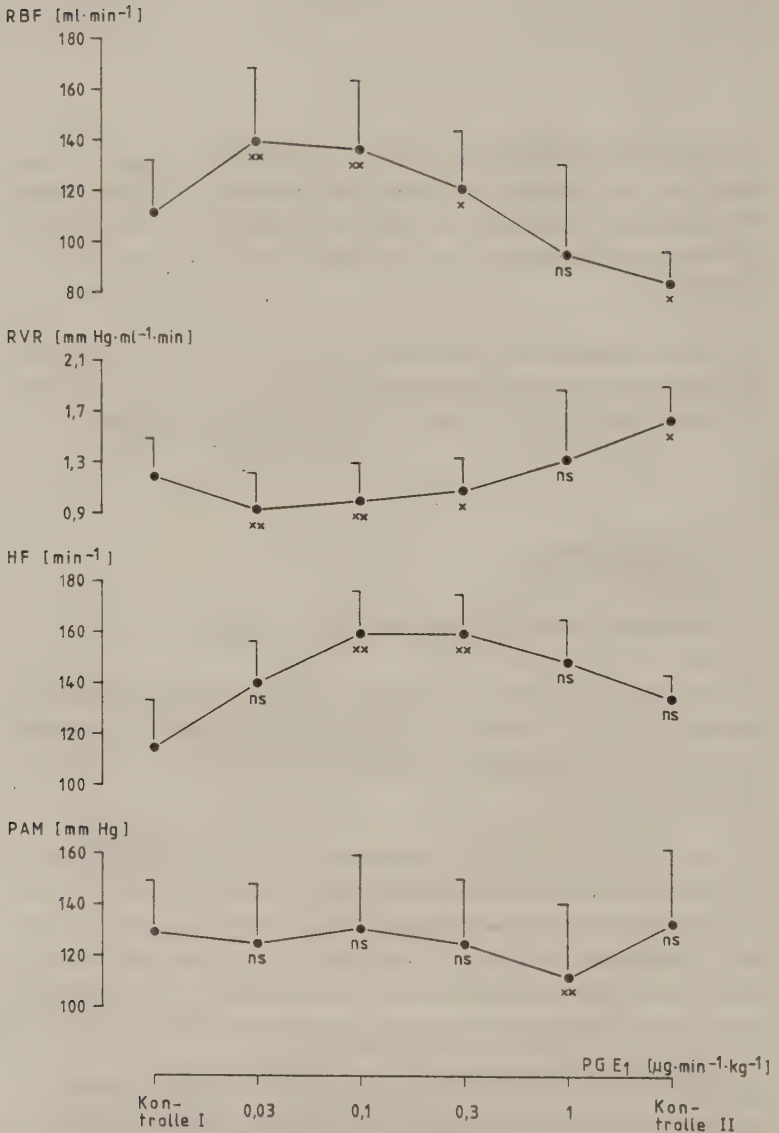


Abb. 3.4: Renaler Blutfluß (RBF), Nierengefäßwiderstand (RVR), Herzfrequenz (HF) und arterieller Mitteldruck (PAM) unter steigenden Dosen von $PG E_1$. Mittelwerte und Standardabweichung. $n = 9$; Abkürzungen wie Abb. 3.1

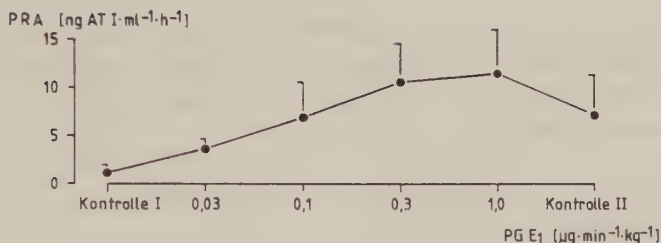


Abb. 3.5: Plasmapreninaktivität (PRA) unter steigenden Dosen von PG E₁. Mittelwerte und Standardabweichung, n = 3

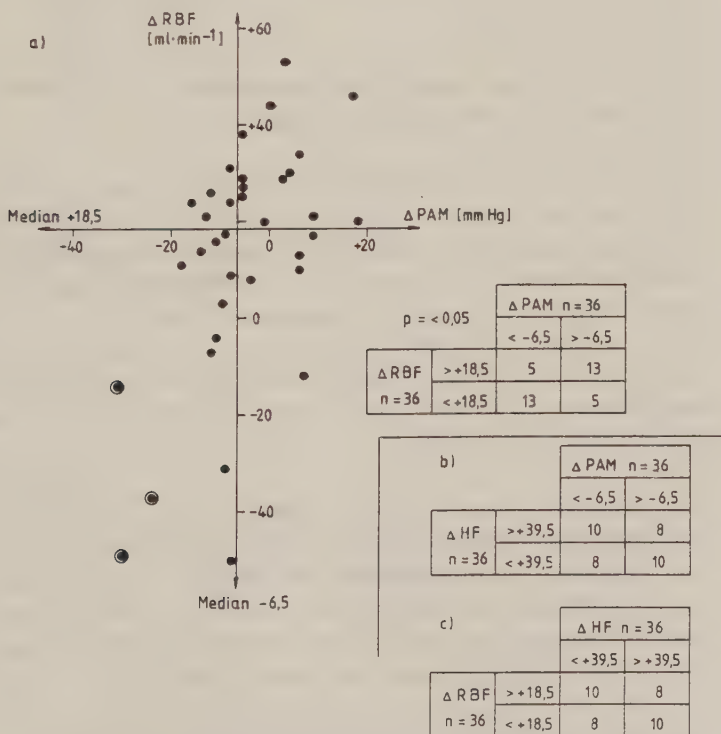


Abb. 3.6: a) Quadrantenkorrelation und Vierfeldertafel. Es wurden die Änderungen des arteriellen Mitteldruckes (ΔPAM) gegen die des renalen Blutflusses (ΔRBF) unter PG E₁ aufgetragen. Die Beziehung war zwar signifikant, siehe aber auch die Anmerkungen im Text.

b) und c) Vierfeldertafeln für ΔPAM/ΔHF und ΔRBF/ΔHF. Die Parameter sind voneinander unabhängig.

Für die Quadrantenkorrelationen $\Delta\text{PAM}/\Delta\text{HF}$ und $\Delta\text{RBF}/\Delta\text{HF}$ ergab sich eine gleichmäßige Verteilung der Datenpaare auf die beiden Seiten der Mediane - eine Abhängigkeit der Parameter untereinander kann also ausgeschlossen werden (Abb. 3.6 b/c).

Der Anstieg der Plasminogenaktivität (Abb. 3.5) war bei PG E_1 nicht ganz so ausgeprägt wie bei PG A_1 .

3.4 Prostaglandin E_2

Es wurden 15 Versuche an vier Tieren durchgeführt. Die Ergebnisse unterscheiden sich nicht wesentlich von denen bei PG E_1 .

Auch hier wurde die maximale Flußsteigerung (durchschnittlich 21 %) bereits bei der niedrigsten Konzentration erreicht. Die sich anschließende Gegenregulation war etwas stärker ausgeprägt als bei PG E_1 ; der niedrigste RBF-Wert wurde zumeist in der Kontrollphase 2 gemessen (durchschnittlich 36 % unter dem Ausgangswert; Abb. 3.7).

Der Blutdruck fiel in den ersten beiden Infusionsstufen signifikant ab, allerdings nur um wenige mm Hg. Eine Korrelation zwischen Fluß- und Blutdruckänderung bestand nicht (Abb. 3.9).

PG E_2 hatte von allen vier Prostaglandinen die stärkste Wirkung auf die Herzfrequenz; sie stieg im Durchschnitt dosisabhängig um bis zu 37 % in der höchsten Infusionsstufe. Es bestand hier auch ein deutlicher Zusammenhang zwischen den Änderungen der Herzfrequenz und denen der Nierendurchblutung: je mehr die Nierendurchblutung abnahm, desto größer wurde die Zunahme der Frequenz (Abb. 3.9 a).

Der Anstieg der Plasminogenaktivität (auf das 3-fache) war dagegen geringer als bei PG A_1 und PG E_1 (Abb. 3.8).

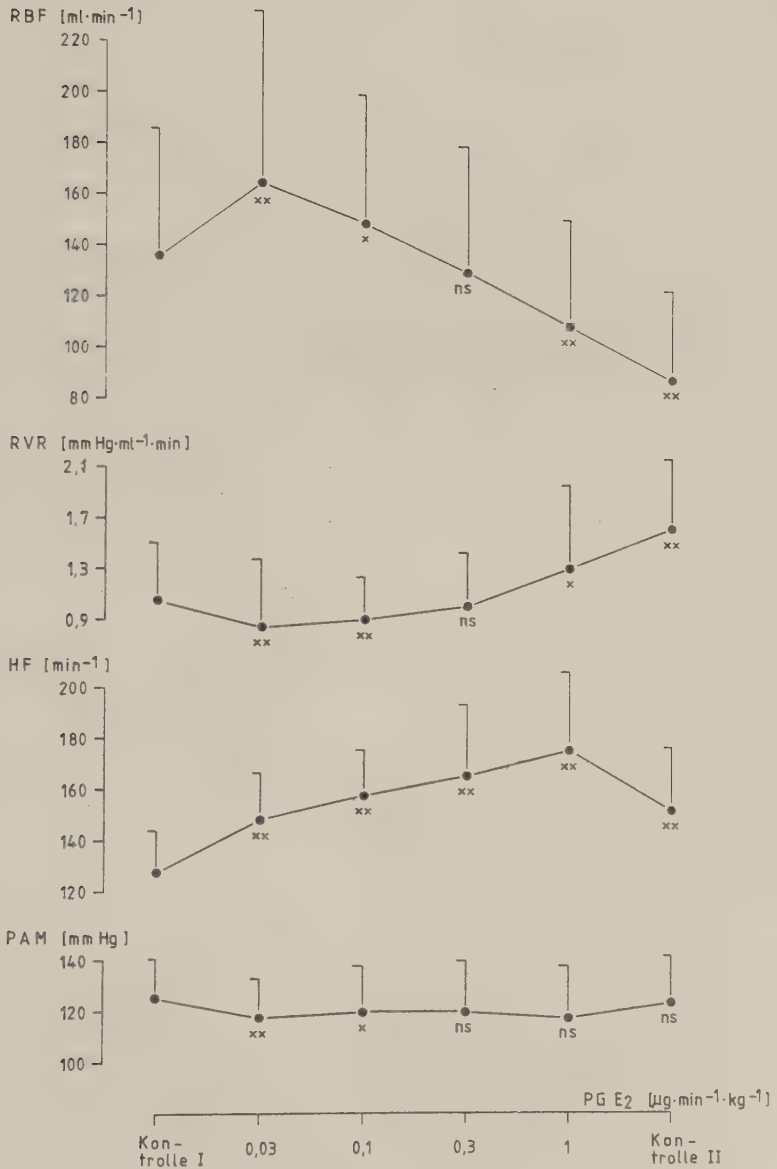


Abb. 3.7: Renaler Blutfluß (RBF), Nierengefäßwiderstand (RVR), Herzfrequenz (HF) und arterieller Mitteldruck (PAM) unter steigenden Dosen von $PG E_2$. Mittelwerte und Standardabweichung. $n = 15$; Abkürzungen wie Abb. 3.1

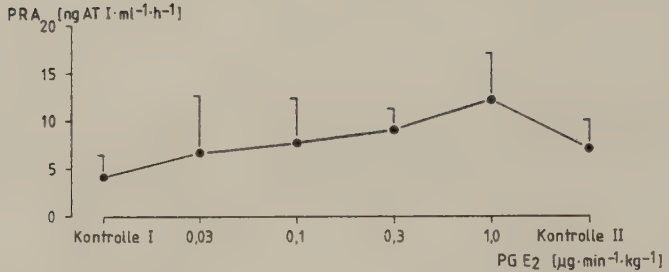
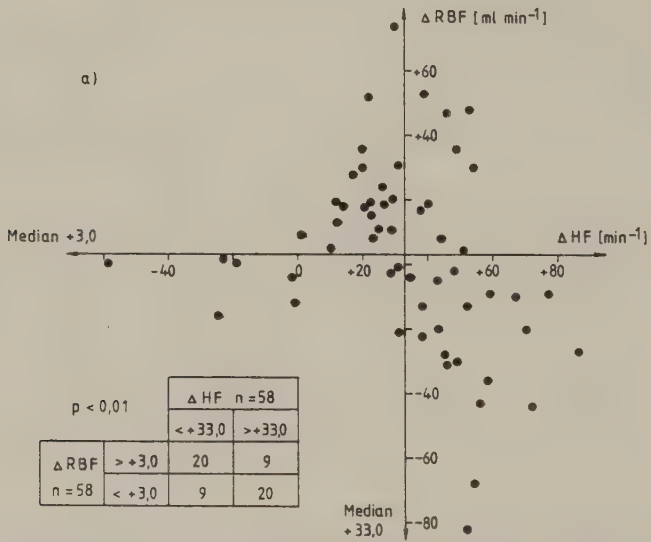


Abb. 3.8: Plasmapreninaktivität (PRA) unter steigenden Dosen von PG E₂. Mittelwerte und Standardabweichung. n = 5; Abkürzungen wie Abb. 3.1



b)

		Δ PAM n = 58	
		< -7,0	> -7,0
Δ HF n = 58	> +33,0	13	14
	< +33,0	14	13

c)

		Δ PAM n = 58*	
		< -7,0	> -7,0
Δ RBF n = 58	> +3,0	13	15
	< +3,0	14	13

Abb. 3.9: a) Quadrantenkorrelation und Vierfeldertafel. Es wurden die Änderungen des renalen Blutflusses (ΔRBF) gegen die der Herzfrequenz (ΔHF) unter der Infusion von PG E₂ aufgetragen; p 0,01. b) und c) Vierfeldertafeln für ΔHF/ΔPAM und ΔRBF/ΔPAM. Die Parameter sind voneinander unabhängig.
* siehe Anm. zu Abb. 3.3

3.5 Prostaglandin $F_{2\alpha}$

Es wurden neun Versuche an zwei Tieren durchgeführt.

Lediglich bei der Nierendurchblutung und beim Nierengefäßwiderstand konnte eine signifikante Änderung registriert werden (Abb. 3.10). Der Anstieg des RBF bei $0,03 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ trat jedoch bei allen Versuchen auf und war daher hochsignifikant. Er betrug im Durchschnitt 11 %. Bei Dosiserhöhung stieg der Fluß nur bei einigen Versuchen weiter an, bei anderen nahm er wieder ab, so daß die durchschnittliche Änderung nicht signifikant war. Da $\text{PG } F_2$ weder auf die Höhe des Blutdruckes noch auf die der Herzfrequenz einen Einfluß zeigte, wurde auf die Korrelation der Änderungswerte verzichtet.

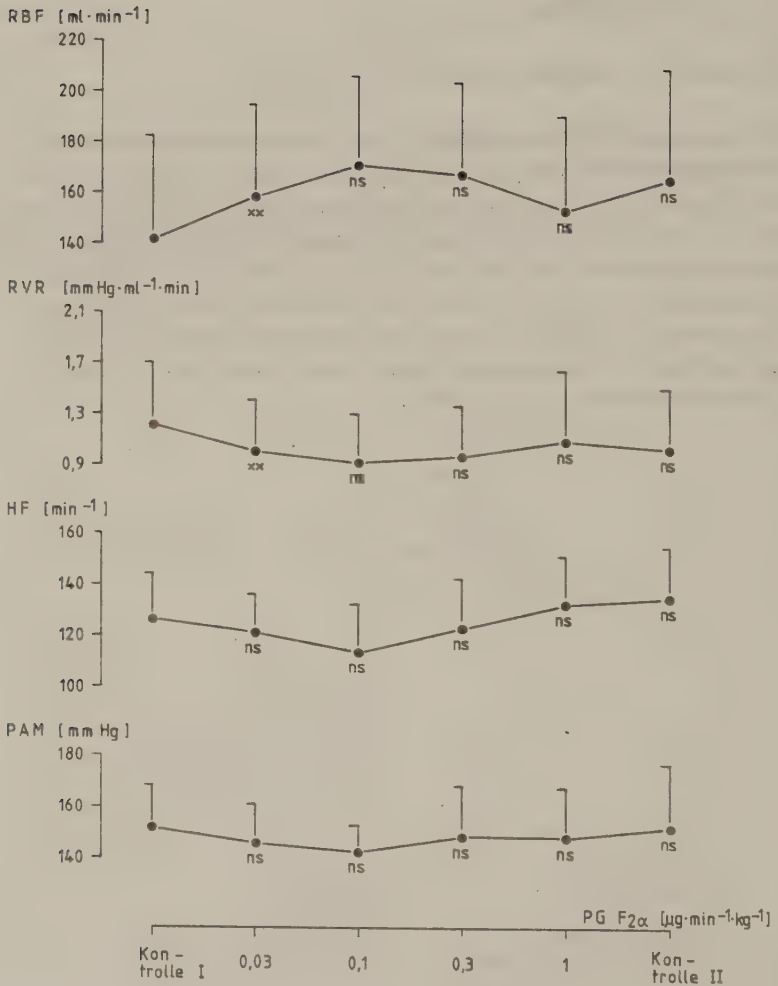


Abb. 3.10: Renaler Blutfluß (RBF), Nierengefäßwiderstand (RVR), Herzfrequenz (HF) und arterieller Mitteldruck (PAM) unter steigenden Dosen von $PG F_{2\alpha}$. Mittelwerte und Standardabweichung.
n = 9; Abkürzungen wie Abb. 3.1

4 DISKUSSION

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Wirkung von Prostaglandin A_1 , E_1 , E_2 und $F_{2\alpha}$ auf Systemkreislauf, Nierendurchblutung und Reninausschüttung am wachen, ruhenden Tier geprüft.

Es konnte gezeigt werden, daß alle genannten Prostaglandine in der Lage sind, die Nierendurchblutung über eine Abnahme des renalen Gefäßwiderstandes zu steigern. Gleichzeitig konnten, außer bei $PG F_{2\alpha}$, eine unterschiedlich stark ausgeprägte Senkung des systemischen Blutdruckes und ein deutlicher Frequenzanstieg registriert werden. Bei steigender Prostaglandin-Dosis kam es jedoch in bezug auf alle drei genannten Parameter mehr und mehr zu einer teilweise sogar überschießenden Gegenregulation, die mit einem starken Anstieg der Plasareninaktivität verbunden war.

Zunächst soll die Wirkung auf den Systemkreislauf näher betrachtet werden: Die stärkste depressorische Wirkung hatte $PG A_1$, das den arteriellen Mitteldruck in der höchsten Dosis um durchschnittlich ca. 30 mm Hg senken konnte. Bei den Prostaglandinen vom E-Typ war dieser Effekt zwar signifikant, jedoch weniger stark ausgeprägt. Die maximale Blutdrucksenkung wurde bei $PG E_2$ schon bei der geringsten Infusionsrate von $0,03 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ erreicht und betrug durchschnittlich 8 mm Hg. Sie war damit wesentlich kleiner als beim narkotisierten Hund, wo GERKINS bereits bei einer 10-fach geringeren Dosis einen Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes um 12 mm Hg fand (46).

HOCKEL (58), der eine recht hohe Dosis von $2,0 \mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ $PG E_2$ am wachen Hund intrarenal infundierte, fand während der ersten 210 Minuten seines Experiments nur geringe, nicht signifikante Änderungen

des Blutdruckes, gleichzeitig stieg die Plasmapreninaktivität auf das Dreifache. Im Verlauf der sich anschließenden 7-Tage-Dauerinfusion kam es dann bei weiterem PRA-Anstieg sogar zu einer signifikanten Steigerung des Blutdruckes.

Auch bei den vorliegenden Untersuchungen kam es zu einem Anstieg der Plasmapreninaktivität, und zwar durchschnittlich bei

PG A₁ auf das 8-fache, bei

PG E₁ auf das 6-fache und bei

PG E₂ auf das 3-fache.

Die blutdrucksenkende Wirkung von PG E₁ und PG E₂ ist also offenbar durch den pressorischen Effekt des Angiotensin II, das bei steigen-der PRA vermehrt aus seinen physiologischen Vorstufen gebildet wird, kompensiert worden. Der deutliche Blutdruckabfall unter PG A₁, trotz eines PRA-Anstiegs auf das 8-fache, dürfte sich aus der langsameren Inaktivierung von PG A₁ erklären (59). PG F_{2α} erwies sich am wachen Tier als ebensowenig blutdruckwirksam wie am narkotisierten Tier (42).

Eine weitere, wesentliche Wirkung von PG A₁, E₁ und E₂ war die Aktivierung des Sympathikus, die sich in einer Steigerung der Herzfrequenz um durchschnittlich 20 - 40 Schläge pro Minute (je nach Substanz und Dosis) ausdrückte.

Bei PG A₁ handelt es sich dabei offenbar, wie auch schon von LEE vermutet wurde (73), um ein Regulationsphänomen, denn der Frequenzanstieg ist signifikant mit dem Blutdruckabfall verknüpft ($p < 0,05$, siehe Abb. 3.3.a). Bei PG E₁ und E₂ scheint dagegen eine direkte Stimulation des Sympathikus vorgelegen zu haben; eine signifikante Beziehung zwischen dem Verhalten von Herzfrequenz und Blutdruck bestand nicht (siehe Abb. 3.6.b und 3.9.b).

Die Nierendurchblutung konnte von allen geprüften Prostaglandinen gesteigert werden, die Wirksamkeit nahm in der Reihenfolge

PG A₁ > PG E₁ > PG E₂ > PG F₂ ab.

Für PG A_1 , E_1 und E_2 besteht Übereinstimmung mit den zahlreichen Befunden am narkotisierten Tier (siehe Tab. 1.1). PG $F_{2\alpha}$ jedoch, das bei den vorliegenden Untersuchungen am wachen Hund eine signifikante Erhöhung der Nierendurchblutung bewirkte, zeigte bei den Untersuchungen von FÜLGRAFF (41, 42) und TANNENBAUM (111) am narkotisierten Tier keinen Effekt bzw. wirkte am peripheren Gefäß sogar vasokonstriktorisch (83, 108).

Die Ursache dieser Befunde muß offen bleiben. Es ist allerdings nicht ganz auszuschließen, daß eine Umwandlung von PG $F_{2\alpha}$ zu PG E_2 stattgefunden hat; die Möglichkeit einer solchen Reaktion ist in der Diskussion (127). Die Existenz der umgekehrten Reaktion $PG\ E_2 \longrightarrow PG\ F_{2\alpha}$ wurde von WEBER beschrieben (127) und spielt möglicherweise eine wichtige Rolle bei der Regulation der Reninfreisetzung (126; siehe auch Kap. 1.2).

Es ist nun die Frage, inwieweit die beobachteten Änderungen der Nierendurchblutung eine Folge der systemischen Kreislaufänderungen sind.

Im Fall von PG $F_{2\alpha}$ kann dies eindeutig verneint werden, da sich die Kreislaufparameter unter der Infusion nicht signifikant änderten.

Bei den anderen drei geprüften Prostaglandinen wurden die jeweiligen Änderungen des renalen Blutflusses (ΔRBF) mit denen des arteriellen Mitteldruckes (ΔPAM) bzw. der Herzfrequenz (ΔHF) korreliert.

Es zeigte sich, daß

- ΔRBF und ΔPAM bei PG A_1 und E_2 unabhängig voneinander waren (Abb. 3.3.c und 3.9.c); lediglich bei PG E_1 ergab sich ein eben signifikanter Zusammenhang (Abb. 3.6.a). Allerdings war es in drei Fällen unter PG E_1 -Infusion zu einem Abfall des arteriellen

len Mitteldruckes auf Werte zwischen 71 und 82 mm Hg gekommen. Es ist davon auszugehen, daß in diesem Bereich die Autoregulation nicht mehr voll wirksam ist, so daß sich Änderungen des systemischen Blutdrucks in höherem Maße auf die Nierendurchblutung auswirken. Klammert man diese drei Fälle aus, ist ein statistisch signifikanter Zusammenhang nicht mehr gegeben. Eine druckpassive Änderung der Nierendurchblutung kann daher weitgehend ausgeschlossen werden.

- ΔRBF und ΔHF bei PG A_1 und E_1 unabhängig waren (Abb. 3.3.b und 3.6.c); bei PG E_2 bestand jedoch eine signifikante Abhängigkeit in dem Sinne, daß bei steigender Frequenz der renale Blutfluß abfiel (Abb. 3.9.a). Dies dürfte als Ausdruck einer Gegenregulation durch den Sympathikus zu werten sein, die bei PG E_2 früher und stärker als bei PG A_1 und E_1 einsetzte.

Zusammenfassend kann jedoch gesagt werden, daß die Änderungen der Nierendurchblutung nach PG-Infusion im wesentlichen nicht auf systemischen Kreislaufänderungen beruht haben können, sondern daß eine direkte PG-Wirkung auf den Nierenwiderstand vorgelegen haben muß.

Dies paßt gut zu früheren Befunden, daß Stimuli, die zu einer Verminderung des renalen Blutflusses führen, eine Prostaglandin-Ausschüttung ins Nierenvenenblut zur Folge haben, z.B.

- hormonelle Stimulation (Angiotensin I und II, Adrenalin, Noradrenalin) (1, 31, 33, 43, 79, 87, 88),
- hypotensive Hämorrhagie (121) sowie
- mechanische Stenosierung der Nierenarterie (80).

Diese Befunde sprechen dafür, daß Prostaglandine möglicherweise doch eine wichtige Rolle bei der Autoregulation der Nierendurchblutung spielen. Von großer Bedeutung dürfte dabei der Antagonismus zwischen dem depressorischen Prostaglandinsystem und dem pressorischen Renin-Angiotensin-System sein.

In unseren Versuchen zeigte es sich, daß bei PG A₁, das die Nierendurchblutung am meisten zu steigern vermochte, auch die größte Reninausschüttung erfolgte. Bei den anderen geprüften Prostaglandinen ergab sich für den renalen Blutfluß eine zweiphasige Dosis-Wirkungskurve in der Art, daß nach einer anfänglichen Zunahme der Nierendurchblutung bei Dosissteigerung eine sich verstärkende Gegenregulation auftrat, so daß der RBF bei PG E₂ sogar signifikant unter das Ausgangsniveau absank. Gleichzeitig kam es zu einem deutlichen Anstieg der Plasmareninaktivität; bei PG E₂ waren der jeweils maximale Abfall des RBF signifikant mit der Höhe des Reninanstiegs korreliert ($r = 0,77$; $p < 0.05$).

Nicht entschieden ist bisher die Frage, auf welchem Weg die Prostaglandine die Reninfreisetzung bewirken.

Prinzipiell sind vier Mechanismen der Reninstimulation in der Diskussion:

1. Der Macula-Densa-Mechanismus:

Die Reninausschüttung aus den Zellen des juxtaglomerulären Apparates ist abhängig vom Ionenmilieu im Bereich der Macula densa (115). So konnte THURAU 1972 in Mikropunktionsuntersuchungen am Einzelnephron zeigen, daß nach retrograder Perfusion mit isotoner oder hypertoner Kochsalzlösung die Reninaktivität im zugehörigen JGA ansteigt (116). Da Prostaglandine natriuretisch wirken, könnten sie also über die Osmorezeptoren im Bereich der Macula densa eine Reninausschüttung bewirken (105).

2. Stimulation durch das sympathische Nervensystem:

Aktivierung des sympathischen autonomen Nervensystems, entweder direkt durch elektrische Stimulation der zur Niere ziehenden Anteile des Sympathikus oder indirekt, etwa durch das Einnehmen einer aufrechten Körperhaltung (7, 14) oder durch körperliche Aktivität (35),

führt zu einem Anstieg der PRA. Denervierung führt zu einem Absinken der PRA, allerdings nicht bis auf Null (118); schon daraus läßt sich ersehen, daß noch andere Faktoren am Vorgang der Reninfreisetzung beteiligt sein müssen.

Prostaglandine können nach HEDQVIST (54) theoretisch an zwei Stellen mit dem sympathischen Nervensystem interferieren:

- bei der Kontrolle der noradrenergen Transmitterfreisetzung
- bei der Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur.

3. Der Barorezeptor-Mechanismus:

TOBIAN (117) und SKINNER (107) berichteten als erste darüber, daß bei isolierten Nieren eine Änderung des Perfusionsdruckes zu einer Zunahme der Granulation in den Zellen des JGA bzw. einem Anstieg der PRA führt. Sie postulierten daher die Existenz eines Druckrezeptors in der Wand der afferenten Arteriolen.

Zur genaueren Untersuchung dieses Phänomens schuf BLAINE (12) das "non-filtering kidney model", bei dem eine Na^+ -Abgabe an die Zellen der Macula densa unmöglich ist und durch zusätzliche Denervierung Einflüsse des sympathischen Nervensystems ausgeschaltet werden konnten. In diesem System läßt sich die Reninausschüttung durch verschiedene Stimuli wie Arachidonsäure (24), PG E_2 (45) oder Hämorrhagie (131) vergrößern; blockiert man dagegen die PG-Synthese mit Indomethazin, sinkt die PRA (44).

4. Direkte Stimulation der Zellen des JGA:

Bei Versuchen, die alle bisher genannten Stimulationsmechanismen ausschalten konnten, zeigte WEBER, daß auch in vitro, an Gewebspräparaten aus der Nierenrinde von Kaninchen, die Reninfreisetzung durch Arachidonsäure und PG-Endoperoxide (PG G_2 und PG H_2) stimulierbar ist (125). Es mußte also eine direkte Wirkung der Arachidonsäure-Metaboliten auf die reninproduzierenden Zellen des JGA vorgelegen haben.

Interessanterweise zeigte PG E₂ in diesen Versuchen keinen Effekt, PG F₂ hemmte die Reninfreisetzung (125). Der größte Teil der beobachteten Wirksamkeit beruht wahrscheinlich auf der Entstehung von PG I₂ (130).

In den vorliegenden Versuchen kam es außer bei PG F₂ zu einem deutlichen Anstieg der Herzfrequenz als Ausdruck der Aktivierung des Sympathikus. Gleichzeitig entfalteten die Prostaglandine aber auch eine direkte Wirkung auf den Nierenwiderstand. Die Reninstimulation am wachen, intakten Hund bei exogener Prostaglandinzufuhr könnte also am ehesten über eine systemische Stimulation des Sympathikus und/oder über den renalen Barorezeptormechanismus erfolgt sein.

Es muß hier angemerkt werden, daß sich bisher nicht mit Sicherheit sagen läßt, inwieweit eine exogene Prostaglandinzufuhr die Verhältnisse bei einer endogenen PG-Freisetzung nachzuahmen vermag. Daß die Wirkung aber zumindest vergleichbar sein müßte, ergibt sich aus der Tatsache, daß die Applikation von Arachidonsäure, der physiologischen Vorstufe der Prostaglandinsynthese, zu qualitativ und quantitativ ähnlichen Ergebnissen führt wie die Applikation der Prostaglandine selbst (13, 68, 69, 111; siehe auch Tab. 1.1). Es wäre jedoch insbesondere noch von Interesse, die Gewebsspiegel zu bestimmen, die jeweils mit einer bestimmten Dosis und einer bestimmten Applikationstechnik erreicht werden können.

Um den physiologisch und pharmakologisch sinnvollen Bereich auf jeden Fall abzudecken, wurde daher in der vorliegenden Studie ein recht großer Dosisbereich von 0,03...1,0 $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ gewählt.

Für die Zukunft wäre es weiterhin wichtig zu prüfen, welche Rolle Prostaglandine in bestimmten pathophysiologischen Situationen, etwa beim akuten Nierenversagen, spielen. HELD (55) berichtete bereits

1975 über die protektive Wirkung subkutaner Autotransplantation von renomedullärem Gewebe beim akuten experimentellen Nierenversagen an Kaninchen und vermutete Effekte zirkulierender Prostaglandine. Weiterführende Studien sollen abklären, inwieweit Prostaglandine in der Lage sind, die Folgen einer längerdauernden renalen Ischämie günstig zu beeinflussen (89). Möglicherweise ergibt sich hier auch einmal ein neuer therapeutischer Weg beim akuten Nierenversagen.

5 ZUSAMMENFASSUNG

An wachen, chronisch instrumentierten Beagle-Hündinnen wurde der Einfluß steigender Dosierungen der Prostaglandine A_1 , E_1 , E_2 und $F_{2\alpha}$ auf den renalen Blutfluß (RBF), die Plasmapreninaktivität (PRA), den mittleren arteriellen Blutdruck (PAM) und die Herzfrequenz (HF) untersucht.

Zwei Monate nach rechtsseitiger Nephrektomie wurden kontralateral ein elektromagnetischer Flußaufnehmer und eine aufblasbare Plastikmanschette um die Arteria renalis implantiert; ein arterieller Verweilkatheter wurde in die Aorta oberhalb der Nierenarterie plaziert. Je ein Prostaglandin wurde in aufsteigenden Dosen von 0,03 / 0,1 / 0,3 / 1,0 $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ für jeweils 20 Minuten infundiert. Wie beim narkotisierten Tier führten PG A_1 , E_1 und E_2 über eine Abnahme des Nierenwiderstandes zur Steigerung des renalen Blutflusses (RBF). Bei PG $F_{2\alpha}$ kam es in dem von uns gewählten Modell, im Gegensatz zum anästhesierten Hund, ebenfalls zu einem Anstieg des RBF. Um eine gleichstarke Senkung des arteriellen Mitteldruckes (PAM) wie am narkotisierten Tier zu erzielen, mußten am wachen Hund wesentlich höhere Dosen von PG $E_{1,2}$ infundiert werden. Oberhalb einer Dosis von 0,1 $\mu\text{g} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ kam es dann bei den meisten Versuchen zu einem Überwiegen der gegenregulatorischen Tendenz durch die homöostatischen Kreislaufreflexe. Zusammen mit dem Blutdruckabfall kam es zu einem Frequenzanstieg und zu starker Erhöhung der Plasmapreninaktivität (PRA). Der potenteste Vasodilatator war PG A_1 , bei dem RBF-Anstieg, PAM-Abfall und PRA-Steigerung am ausgeprägtesten waren.

6 L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. AIKEN, J.W., J.R. Vane: Intrarenal prostaglandin release attenuates the renal vasoconstrictor activity of angiotensin. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 184, 678 (1973)
2. ALEXANDER, R.W., M.A. Gimbrone jr.: Stimulation of prostaglandin E synthesis in cultured human umbilical vein smooth muscle cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 73, 1617 (1976)
3. ANDERSON, R.J., T. Berl, K.M. McDonald, R.W. Schrier: Prostaglandins: effects on blood pressure, renal blood flow, sodium and water excretion. *Kidney Int.* 10, 205 (1976)
4. ÄNGGÅRD, E., S.O. Bohman, J.E. Griffin, C. Larsson, A.B. Maunsbach: Subcellular localization of the prostaglandin system in the rabbit renal papilla. *Acta Physiol. Scand.* 84, 231 (1972)
5. ARENDHORST, W.J., P.A. Johnston, E.E. Selkurt: Effect of prostaglandin E on renal hemodynamics in nondiuretic and volume-expanded dogs. *Am. J. Physiol.* 226, 218 (1974)
6. ARMSTRONG, J.M., N. Lattimer, S. Moncada, J.R. Vane: Comparison of the vasodepressor effects of prostacyclin and 6-oxo-prostaglandin $F_{1\alpha}$ with those of prostaglandin E_2 in rats and rabbits. *Br. J. Pharmacol.* 62, 125 (1978)
7. ASSAYKEEN, T.A., R.A. Castellino, T.A. Love, T.A. Stamey: Periphe-
ral and renal vein renin activity. Effect of postural stimulation
in normotensive healthy adults. *Arch. Intern. Med.* 128, 378 (1971)

8. BAILIE, M.D., K. Crosslan, J.B. Hook: Natriuretic effect of furosemide after inhibition of prostaglandin synthesis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 199, 469 (1976)
9. BARTHA, J.: Effect of indomethacin on renal function in anesthetized dogs. *Int. Urol. Nephrol.* 9, 81 (1977)
10. BERGSTRÖM, S.: Prostaglandins: Members of a new hormonal system. *Science* 157, 382 (1967)
11. BERL, T., R.W. Schrier: Mechanism of effect of prostaglandin E_1 on renal water excretion. *J. Clin. Invest.* 52, 463 (1973)
12. BLAINE, E.H., J.O. Davis, R.T. Witty: Renin release after hemorrhage and after suprarenal aortic constriction in dogs without sodium delivery to the macula densa. *Circulation Res.* 27, 1081 (1970)
13. BOLGER, P.M., G.M. Eisner, P.W. Ramwell, L.M. Slotkoff: Effect of prostaglandin synthesis on renal function and renin in the dog. *Nature* 259, 244 (1976)
14. BROWN, J.J., D.L. Davies, A.F. Lever, D. McPherson, J.I.S. Robertson: Plasma renin concentration in relation to changes in posture. *Clin. Sci.* 30, 279 (1966)
15. CAMMOCK, S.: Conversion of PG E_1 to PG A_1 -like compound by rat kidney homogenates. In: *Proc. Int. Conf. Prostaglandins*, Pergamon Press, New York 1972, S. 10
16. CARR, A.A.: Hemodynamic and renal effects of a prostaglandin, PG A_1 , in subjects with essential hypertension. *Am.J. Med. Sci.* 259, 21 (1970)

17. CHANG, L.C.T., J.A. Splawinski, J.A. Oates, A.S. Nies: Enhanced renal prostaglandin production in the dog. II. Effects on intrarenal hemodynamics. *Circ. Res.* 36, 204 (1975)
18. CHAPNICK, B.M., P.W. Paustian, E. Klainer, P.D. Joiner, A.L. Hyman, P.J. Kadowitz: Influence of prostaglandins E, A and F on vasoconstrictor responses to norepinephrine, renal nerve stimulation and angiotensin in the feline kidney. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 196, 44 (1976)
19. COLINA-CHOURIO, J., J.C. McGiff, M.P. Miller, A. Nasjletti: Possible influence of intrarenal generation of kinins on prostaglandin release from the rabbit perfused kidney. *Br. J. Pharmacol.* 58, 165 (1976)
20. CONWAY, J.: Hemodynamic consequences of induced changes in blood volume. *Circ. Res.* 35, 159 (1966)
21. COREY, E.J., N.H. Andersen, R.M. Carlson, J. Paust, E. Vedeja, J. Vlattas, R.E.K. Winter: The total synthesis of prostaglandins. *J. Am. Chem. Soc.* 90, 3245 (1968)
22. CROWSHAW, K.: Incorporation of [14 C]arachidonic acid into the lipids of rabbit renal slices and conversion to prostaglandins E_2 and F_2 . *Prostaglandins* 3, 607 (1973)
23. DANON, A., L.C. Chang, S.J. Swestman, A.S. Nies, J.A. Oates: Synthesis of prostaglandins by the rat renal papilla in vitro; mechanism of stimulation by angiotensin II. *Biochim. Biophys. Acta* 388, 71 (1975)
24. DATA, J.L., J.G. Gerber, W.J. Crump, J.C. Frölich, J.W. Hollifield, A.S. Nies: The prostaglandin system. A role in canine baroreceptor control of renin release. *Circ. Res.* 42, 454 (1978)

25. DAVIS, H.A., E.W. Horton: Output of prostaglandins from the rabbit kidney, its increase on renal nerve stimulation and its inhibition by indomethacin. Br.J. Pharmacol. 46, 658 (1972)
26. DAVIS, J.O., R.H. Freeman: Mechanisms regulating renin release. Physiol. Rev. 56, 1 (1976)
27. DeFORREST, J.M., J.O. Davis, R.H. Freeman, A.A. Seymour, B.P. Rowe, G.M. Williams, T.P. Davis: Effects of indomethacin and meclofenamate on renin release and renal hemodynamic function during chronic sodium depletion in conscious dogs. Circ. Res. 47, 99 (1980)
28. DEUTSCH, S., R.D. Bastron, E.C. Pierce jr., L.D. Vandam: The effects of anaesthesia with thiopentone, nitrous oxide, narcotics and neuromuscular blocking drugs on renal function in normal man. Br. J. Anaesth. 41, 807 (1969)
29. DIXON und MOOD, Vorzeichentest, aus: SACHS, L., Angewandte Statistik, Springer Verlag, Heidelberg 1975, S. 247 ff.
30. DONKER, A.J., L. Arisz, J.R. Brentjens, G.K. Van DerHem, H.J. Hollemans: The effect of indomethacin on kidney function and plasma renin activity in man. Nephron 17, 288 (1976)
31. DUNHAM, E.W., B.G. Zimmerman: Release of prostaglandin-like material from dog kidney during nerve stimulation. Am. J. Physiol. 219, 1279 (1970)
32. DUNN, M.J., V.L. Hood: Prostaglandins and the kidney. Am. J. Physiol. 233, F 169 (1977)

33. DUNN, M.J., J.F. Liard, F. Dray: Basal and stimulated rates of renal secretion and excretion of prostaglandins E_2 , $F_{2\alpha}$ and 13,14-dihydro-15-keto F_{α} in the dog. *Kidney Int.* 13, 136 (1978)
34. Von EULER, U.S.: Über die spezifische blutdrucksenkende Substanz des menschlichen Prostata- und Samenblasensekretes. *Klin. Wschr.* 14, 1 (1935)
35. FASOLA, A.F., B.L. Martz, O.M. Helmer: Plasma renin activity during supine exercise in offspring of hypertensive parents. *J. Appl. Physiol.* 25, 410 (1968)
36. FEIGEN, L.P., E. Klainer, B.M. Chapnick, P.J. Kadowitz: The effect of indomethacin on renal function in pentobarbital-anesthetized dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 198, 457 (1976)
37. FICHMAN, M.P., G. Littenburg, G. Brooker, R. Horton: Effect of prostaglandin A_1 on renal and adrenal function in man. *Circ. Res.* 30/31 (suppl. II), 19 (1972)
38. FLOWER, R.J.: Drugs which inhibit prostaglandin biosynthesis. *Pharmacol. Rev.* 36, 33 (1974)
39. FRÜLICH, J.C., B.J. Sweetman, K. Carr, J.A. Oates: Assessment of the levels of PG A_2 in human plasma by gas chromatography and mass spectrometry. *Prostaglandins* 10, 185 (1975)
40. FRÜLICH, J.C., J.W. Hollifield, J.C. Dornois, B.L. Frölich, H. Seyberth, A.M. Michelakis, J.A. Oates: Suppression of plasma renin activity by indomethacin in man. *Circ. Res.* 39, 447 (1976)
41. FÜLGRAFF, G., G. Brandenbusch: Comparison of the effects of prostaglandin A_1 , E_2 and $F_{2\alpha}$ on kidney function in dogs. *Pfluegers Arch.* 349, 9 (1974)

42. FÜLGRAFF, G., G. Brandenbusch, K. Heintze: Dose-response relation of the renal effects of PG A₁, PG E₂ and PG F_{2α}. Prostaglandins 8, 21 (1974)
43. GAGNON, D.J., R. Gauthier, D. Regoli: Release of prostaglandins from the rabbit perfused kidney: effects of vasoconstrictors. Br. J. Pharmacol. 50, 553 (1974)
44. GERBER, J.G., R.A. Branch, A.S. Nies, J.F. Gerkens, D.G. Shand, J. Hollifield, J.A. Oates: Prostaglandins and renin release: II. Assessment of renin secretion following infusion of PG I₂, E₂, D₂, into the renal artery of anesthetized dogs. Prostaglandins 15, 81 (1978)
45. GERBER, J.G., R.I. Keller, A.S. Nies: Prostaglandins and renin release. The effect of PG I₂, PG E₂ and 13, 14 Dihydro PG E₂ on the baroreceptor mechanism of renin release in the dog. Circ. Res. 44, 796 (1979)
46. GERKENS, J.F., G.C. Friesinger, R.A. Branch, D.G. Shand, J.C. Gerber: A comparison of the pulmonary, renal and hepatic extractions of PG I₂ and PG E₂ - PG I₂ a potential circulating hormone. Life Sci. 22, 1837 (1978)
47. GIMBRONE, M.A., R.W. Alexander: Angiotensin II stimulation of prostaglandin production in cultured human vascular endothelium. Science 189, 219 (1975)
48. GOLDBLATT, M.W.: Properties of human seminal plasma. J. Physiol. (London) 84, 208 (1935)
49. GOLUB, M., P. Zia, M. Matsuno, R. Horton: Metabolism of prostaglandins A₁ and E₁ in man. J. Clin Invest. 56, 1404 (1975)

50. GROSS, J.B., Bartter, F.C.: Effects of prostaglandins A_1 , E_1 and F_2 on renal handling of salt and water. *Am. J. Physiol.* 225, 218 (1973)
51. GUYTON, A.C., T.G. Coleman, J.D. Bower, J.H. Granter: Circulatory control in hypertension. *Circ. Res.* 27, (suppl II) 135 (1970)
52. HABER, E., T. Koerner, L.B. Page, B. Kliman, A. Purnade: Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiological measurements of plasma renin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 29, 1349 (1969)
53. HAMBERG, M., B. Samuelsson: Detection and isolation of an endoperoxide intermediate in prostaglandin biosynthesis. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 70, 899 (1973)
54. HEDQVIST, P.: Prostaglandin action on transmitter release at adrenergic neuroeffector junctions. In: *Advances in prostaglandin and thromboxane research*, Vol I, New York, Raven Press, 1976, S. 357
55. HELD, E., P. Weber, I. Zatzkowski: Experimental oliguric acute renal failure: protective effects of renomedullary autotransplants. *Klin. Wschr.* 53, 46 (1975)
56. HERBACZYNSKA-CEDRO, K., Vane, J.R.: Contribution of intrarenal generation of prostaglandin to autoregulation of renal blood flow in the dog. *Circ. Res.* 33, 428 (1973)
57. HERBACZYNSKA-CEDRO, K., J.R. Vane: Prostaglandins as mediators of reactive hyperemia in kidney. *Nature* 247, 492 (1974)
58. HOCKEL, G.M., A.W. Cowley jr.: Prostaglandin E_2 -induced hypertension in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 237, H 449 (1979)

59. HORTON, E.W., R.L. Jones: Prostaglandins A_1 , A_2 and 19-hydroxy- A_1 : their actions on smooth muscle and their inactivation on passage through the pulmonary and hepatic portal vascular beds. Br. J. Pharmacol. 37, 705 (1969)
60. HORTON, E.W.: Hypotheses on physiological roles of prostaglandins. Physiol. Rev. 49, 122 (1969)
61. JOHNSTON, H.H., J.P. Herzog, D.P. Lauler: Effect of prostaglandin E_1 on renal hemodynamics, sodium and water excretion. Am. J. Physiol. 213, 939 (1967)
62. JOHNSTON, P.A., E.E. Selkurt: Effect of hemorrhagic shock and reinfusion on renal output and systemic arterial concentration of prostaglandin E. Am. J. Physiol. 230, 831 (1976)
63. KADOWITZ, P.J.: Effect of prostaglandins E_1 , E_2 and A_2 on vascular resistance and responses to noradrenaline, nerve stimulation and angiotensin in the dog hindlimb. Br. J. Pharmacol. 46, 395 (1972)
64. KALOYANIDES, G.J., R.E. Anrens, J.A. Shepherd, G.G. DiBona: Inhibition of prostaglandin E_2 secretion. Failure to abolish autoregulation in the isolated dog kidney. Circ. Res. 38, 67 (1976)
65. KANNEGIESSER, H., J.B. Lee: Difference in haemodynamic response to prostaglandin A and E. Nature 229, 498 (1971)
66. KIRSCHENBAUM, M.A., J.H. Stein: The effect of inhibition of prostaglandin synthesis on urinary sodium excretion in the conscious dog. J. Clin. Invest. 57, 517 (1976)

67. KRAKOFF, L.R., N. Vlachakis, M. Mendlowitz, J. Stricker:
Differential effect of prostaglandin A_1 in hypertensive patients with low, normal and high renin. Clin. Sci. Med. 48, 311_s (1975)
68. LARSSON, C., E. Änggård: Increased juxtamedullary blood flow on stimulation of intrarenal prostaglandin biosynthesis. Eur. J. Pharmacol. 25, 326 (1974)
69. LARSSON, C., P. Weber, E. Änggård: Arachidonic acid increases and indomethacin decreases plasma renin activity in the rabbit. Europ. J. Pharmacol. 28, 391 (1974)
70. LEE, J.B., B.G. Covino, B.H. Takman, E.R. Smith: Medullin: isolation, chemical characterisation and physiological properties. Circ. Res. 7, 57 (1965)
71. LEE, J.B., J.C. McGiff, H. Kannegiesser, Y.Y. Aykent, J.G. Mudd, T.F. Frawley: Antihypertensive renal effects of prostaglandin A_1 in patients with essential hypertension. Ann. Int. Med. 74, 703 (1971)
72. LEE, J.B.: Hypertension, natriuresis and the renomedullary prostaglandins: An overview. Prostaglandins 3, 551 (1973)
73. LEE, J.B., A.A. Attallah: Renal prostaglandins. Nephron 15, 350 (1975)
74. LEENEN, F.H.H., W. DeJong, D. DeWied: Renal venous and peripheral plasma renin activity in renal hypertension in the rat. Am. J. Physiol. 225, 1513 (1973)

75. LONIGRO, A.J., H.D. Itskovitz, K. Crowshaw, J.C. McGiff:
Dependency of renal blood flow on prostaglandin synthesis
in the dog. *Circ. Res.* 32, 712 (1973)
76. LONIGRO, A.J., N.A. Terragno, K.U. Malik, J.C. McGiff: Dif-
ferential inhibition by prostaglandins of the renal actions
of pressor stimuli. *Prostaglandins* 3, 595 (1973)
77. MALIK, K.U., J.C. McGiff: Modulation by prostaglandins of adre-
nergic transmission in the isolated perfused rabbit and rat kid-
ney. *Circ. Res.* 36, 599 (1975)
78. McGIFF, J.C., N.A. Terragno, J.C. Strand, J.B. Lee, A.J. Lonigro: Selective passage of prostaglandins across the lung. *Nature* 223, 742 (1969)
79. McGIFF, J.C., K. Crowshaw, N.A. Terragno, A.J. Lonigro: Release
of a prostaglandin-like substance into renal venous blood in
response to angiotensin II. *Circ. Res.* 26/27, (Suppl. I) I-121
(1970)
80. McGIFF, J.C., K. Crowshaw, N.A. Terragno, A.J. Lonigro, J.C.
Strand, M.A. Williamson, J.B. Lee, K.K.F. Ng: Prostaglandin-
like substances appearing in canine renal venous blood during
renal ischemia. *Circ. Res.* 27, 765 (1970)
81. McGIFF, J.C., K. Crowshaw, H.D. Itskovitz: Prostaglandins and
renal function. *Fed. Proc.* 33, 39 (1974)
82. McGIFF, J.C., J.R. Vane: Prostaglandins and the regulation of
blood pressure. *Kidney Int.* 8, S-262 (1975)
83. McGIFF, J.C., K.U. Malik, N.A. Terragno: Prostaglandins as de-
terminants of vascular reactivity. *Fed. Proc.* 35, 2382 (1976)

84. McGIFF, J.C., P.Y.-K. Wong: Compartmentalization of prostaglandins and prostacyclin within the kidney: implications for renal function. Fed. Proc. 38, 89 (1979)
85. McKENZIE, J.K., J.W. Ryan, M.R. Lee: Effect of laparotomy on plasma renin activity in the rabbit. Nature 215, 542 (1967)
86. MOSKOWITZ, P.S., M. Korobkin, O.N. Rambo: Diuresis and improved renal haemodynamics produced by prostaglandin E_1 in the dog with norepinephrine induced acute renal failure. Invest. Radiol. 10, 284 (1975)
87. NEEDLEMAN, P., A.H. Kauffman, J.R. Douglas, E.M. Johnson jr., G.R. Marshall: Specific stimulation and inhibition of renal prostaglandin release by angiotensin analogs. Am. J. Physiol. 224, 1415 (1973)
88. NEEDLEMAN, P., J.R. Douglas, B. Jakschick, P.B. Stoechlein, E.M. Johnson: Release of renal prostaglandins by catecholamines: Relationship to renal endocrine function. J. Pharmacol. Exp. Ther. 188, 453 (1974)
89. NEUMAYER, H.-H., K. Wagner, L. Schudrowitsch, J. Groll, F. Keller, J. Lichey, G. Schultze, M. Molzahn: Protektiver Effekt von Prostaglandin E_2 beim postischämischen akuten Nierenversagen. Vortrag auf dem 15. Kongreß der Gesellschaft für Nephrologie, Basel 12. - 15. Sept. 1982 (im Druck)
90. NUGTEREN, D.H., E. Hazelhof: Isolation and properties of intermediates in prostaglandin biosynthesis. Biochem. Biophys. Acta 326, 448 (1973)
91. OELKERS, W., M. Schoeneshöfer, A. Blümel: Effect of progesterone and four synthetic progestagens on sodium balance and the renin-aldosterone system in man. J. Clin. Endocrin. Metab. 39, 882 (1974)

92. OELZ, O.: Das Prostaglandin-Thromboxan-System. In: Klinik der inneren Sekretion, hrsg. von A. Labhardt, Berlin, Heidelberg, New York 1978, S. 943 ff.
93. PACE-ASCIAK, C.R., G. Rangaraj: Distribution of prostaglandin biosynthetic pathways in several rat tissues. Formation of 6-keto-prostaglandin $F_{1\alpha}$. Biochem. Biophys. Acta 486, 579 (1977)
94. PAPPER, E.M.: Renal function during general anaesthesia and operation. JAMA 152, 1686 (1953)
95. PATAK, R.V., B.K. Mookerjee, C.J. Bentzel, P.E. Hyseert, M. Babej, J.B. Lee: Antagonism of the effects of furosemide by indomethacin in normal and hypertensive man. Prostaglandins 10, 649 (1975)
96. PIPER, P., J. Vane: The release of prostaglandins from lung and other tissues. Ann. N.Y. Acad. Sci. 180, 363 (1971)
97. REINHARDT, H.W., G. Kozmarczyk, K. Fahrenhorst, I. Blendinger, M. Gatzka, U. Kuhl, J. Riedel: Postprandial changes of renal blood flow: Studies on conscious dogs on a high and low sodium intake. Pflügers Arch. 354, 287-297 (1975)
98. RILEY, R.L., G. Onesti, L.S. Watson: Stretch-induced renin release in response to acute renal cortical vasodilation in anesthetized dog (Abstrakt). Fed. Proc. 33, 347 (1974)
99. ROMERO, J.C., C.G. Strong: The effect of indomethacin blockade of prostaglandin synthesis on blood pressure of normal rabbits and rabbits with renovascular hypertension. Circ. Res. 40, 35 (1977)
100. ROSE, J.C., M. Johnson, P.M. Ramwell, P.A. Kot: Effects of arachidonic acid on systemic pressure, myocardial contractility and platelets in the dog. Proc. Soc. Exp. Med. 147, 652 (1974)

101. ROSENBLATT, S.G., R.V. Patak, M.D. Lifschitz: Organic acid secretory pathway and urinary excretion of prostaglandin E in the dog. *Am. J. Physiol.* 235, F 473 (1978)
102. RUMPF, K.W., S. Frenzel, H.D. Lowetz, F. Scheler: The effect of indomethacin on plasma renin activity in man under normal conditions and after stimulation of the renin angiotensin system. *Prostaglandins* 10, 641 (1975)
103. SACHS, L.: *Angewandte Statistik*, Springer Verlag, Heidelberg 1975, S. 312 ff.
104. SACHS, L.: *Angewandte Statistik*, Springer Verlag, Heidelberg 1975, S. 315 ff.
105. SELKURT, E.E., G.M. Hockel, M.H. Weinberger: Is there a PG E-renin feedback control system in the kidney? *Renal. Physiol.* 1, 189 (1978)
106. SCHERER, B., Schnerman, J., M. Sofroniev, P.C. Weber: Prostaglandin (PG) analysis in urine of humans and rats by different radioimmuniassays: Effect on PG-excretion by PG-Synthetase inhibitors, laparotomy and furosemide. *Prostaglandins* 15, 255 (1978)
107. SKINNER, S.L., J.W. McCubbin, I.H. Page: Control of renin secretion. *Circ. Res.* 15, 64 (1964)
108. STASZEWSKA-BARCZAK, J., Vane, J.R.: The role of prostaglandins in the local control of circulation. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, Suppl. 2, 71 (1975)
109. STRANDHOY, J.W., C.E. Ott, E.G. Schneider, L.R. Willis, N.P. Beck, B.B. Davis, F.G. Knox: Effects of prostaglandins E_1 and E_2 on renal sodium reabsorption and Starling forces. *Am. J. Physiol.* 226, 1015 (1974)

110. SWAIN, J.A., G.R. Heyndricks, D.H. Boettcher, S.F. Vatner:
Prostaglandin control of renal circulation in the unanesthe-
tized dog and baboon. *Am. J. Physiol.* 229, 826 (1975)
111. TANNENBAUM, J., J.A. Splawinski, J.A. Oates, A.S. Nies: En-
hanced renal prostaglandin production in the dog. I. Effects
on renal function. *Circ. Res.* 36, 197 (1975)
112. TERRAGNO, D.A., K. Crowshaw, N.A. Terragno, J.C. McGiff: Pro-
staglandin synthesis by bovine mesenteric arteries and veins.
Circ. Res. 36/37, (suppl. I) 76 (1975)
113. TERRAGNO, N.A., Terragno, G.A., J.C. McGiff: Contribution of
prostaglandins to the renal circulation in conscious, anesthe-
tized and laparatomized dogs. *Circ. Res.* 40, 590 (1977)
114. TERRAGNO, D.A., J.C. McGiff, N.A. Terragno: Prostaglandin syn-
thesis by umbilical blood vessels in toxemia of pregnancy. *Fed.*
Proc. 36, 547 (1977), (Abstrakt)
115. THURAU, K., J. Schnermann, W. Nagel, M. Horster, M. Wohl: Com-
position of tubular fluid in the macula densa segment as a fac-
tor regulating the function of the juxtaglomerular apparatus.
Circ. Res. 20/21, (suppl. II) 79 (1967)
116. THURAU, K., H. Dahlheim, A. Grüner, J. Masson, P. Granger:
activation of renin at the single juxtaglomerular apparatus
by sodium chloride in the tubular fluid at the macula densa.
Circ. Res. 30/31, (suppl. II) 182 (1972)
117. TOBIAN, L., A. Tombouliau, J. Janeczek: The effect of high per-
fusion pressures on the granulation of juxtaglomerular cells
in an isolated kidney. *J. Clin. Invest.* 38, 605 (1959)
118. TOBIAN, L., M. Braden, J. Maney: The effect of unilateral re-
nal denervation on the secretion of renin. *J. Lab. Clin. Med.*
64, 1011 (1964)

119. TOBIAN, L., M. O'Donnell: Renal prostaglandins in relation to sodium regulation and hypertension. *Fed. Proc.* 35, 2388 (1976)
120. VANDER, A.J.: Direct effects of prostaglandin on renal function and renin release in anesthetized dog. *Am. J. Physiol.* 214, 218 (1968)
121. VATNER, S.F.: Effects of hemorrhage on regional blood flow distribution in dogs and primates. *J. Clin. Invest.* 54, 225 (1974)
122. VENUTO, R.C., T. O'Dorisio, T.G. Ferris, J.H. Stein: Prostaglandins and renal function. II. The effect of prostaglandin inhibition on autoregulation of blood flow in the intact kidney of the dog. *Prostaglandins* 9, 817 (1975)
123. WARREN, D.J., J.G.G. Ledingham: Renal circulatory responses to general anaesthesia in the rabbit: studies using radioactive microspheres. *Clin. Sci. Mol. Med.* 48, 61 (1975)
124. WEBER, P., E. Held, E. Uhlig, J.O.C. Eigler: Reaction constants of renin in juxtaglomerular apparatus and plasma renin activity after renal ischemia and hemorrhage. *Kidney Int.* 7, 331 (1975)
125. WEBER, P.C., C. Larsson, C. Änggard, E. Hamberg, E. Corey, K.C. Nicolaou, B. Samuelsson: Stimulation of renin release from rabbit renal cortex by arachidonic acid and prostaglandin endoperoxides. *Circ. Res.* 39, 868 (1976)
126. WEBER, P.C., C. Larsson, B. Scherer: Prostaglandin E_2 -9-keto-reductase as a mediator of salt intake-related prostaglandin-renin interaction. *Nature* 266, 65 (1977)
127. WEBER, P.C., W. Siess, B. Scherer: Vaskuläre, thrombozytäre und renale Prostaglandine. *Biochemie, Funktion, klinische Aspekte. Klin. Wschr.* 57, 425 (1979)

128. WERNING, C., Siegenthaler, W.: Prostaglandine und Niere. Dtsch. Med. Wschr. 95, 2345 (1970)
129. WERNING, C., W. Vetter, P. Weichmann, H.R. Schweikert, D. Steil, W. Siegenthaler: Effect of prostaglandin E_1 on renin in the dog. Am. J. Physiol. 220, 852 (1971)
130. WHORTON, A.R., K. Misano, J. Hollifield, J. Frölich, T. Ingami, U.A. Oates: Prostaglandins and renin release: I. Stimulation of renin release from rabbit renal cortical slices by PG I_2 . Prostaglandins 14, 1095 (1977)
131. WITTY, R.T., J.O. Davis, J.A. Johnson, R.L. Prewitt: Effects of papaverine and hemorrhage on renin secretion in the non-filtering kidney. Am.J. Physiol. 221, 1666 (1971)
132. YOSHIMURA, M., H. Takahashi, R. Takashina, Y. Kajita, T. Myazaki, T. Hachiya, H. Ijichi, Y. Ochi: Effect of prostaglandin E_1 on renin and aldosterone in hypertensive patients. Endocrinol. Japon. 26, 481 (1979)
133. YUN, J., G. Kelly, F.C. Bartter, H. Smith: Role of prostaglandins in the control of renin secretion in the dog. Circ. Res. 40, 459 (1977)
134. ZAMBRASKI, E.J., G.F. DiBona, C.M. Tipton: Role of prostaglandins in the regulation of renal blood flow in exercising dog. (Abstrakt) Fed. Proc. 36, 505 (1977)
135. ZIMMERMAN, B.G.: Effect of meclofenamate on renal vascular resistance in early Goldblatt hypertension in conscious and anesthetized dogs. Prostaglandins 15, 1027 (1978)

136. ZINS, G.R.: Renal Prostaglandins. Am.J. Med. 58, 14 (1975)
137. ZUSMAN, R.M., B.V. Caldwell, P.J. Mulrow, L. Speroff: The role of prostaglandin A in the control of homeostasis and blood pressure. Prostaglandins 3, 679 (1973)
138. ZUSMAN, R.M., H.R. Keiser: Prostaglandin E_2 biosynthesis by rabbit renomedullary interstitial cells in tissue culture. J. Biol. Chem. 252, 2069 (1977)
139. ZUSMAN, R.M., H.R. Keiser: Regulation of prostaglandin E_2 synthesis by angiotensin II, potassium, osmolality and dexamethasone. Kidney Int. 17, 277 (1980)

7 DATENANHANG

Die folgende Aufstellung enthält die Einzelergebnisse aller durchgeführten Versuche (Tab. 6.1 - 6.5) sowie die daraus errechneten Mittelwerte (Tab. 6.6 und 6.7). Am linken Rand ist die Infusionsrate des jeweiligen Prostaglandins in $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ angegeben (also 0,03; 0,1 usw.; siehe auch Kap. 2.7.2: Versuchsdurchführung).

Folgende Abkürzungen wurden verwendet:

RBF = renaler Blutfluß ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}$)

PAM = arterieller Mitteldruck (mm Hg)

RVR = Nierengefäßwiderstand, berechnet ($\text{mm Hg}\cdot\text{min}\cdot\text{ml}^{-1}$)
(siehe auch Kap. 2.8)

HF = Herzfrequenz (min^{-1})

PRA = Plasmapreninaktivität ($\text{ng Angiotensin I}\cdot\text{ml}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$)

	RBF	PAM	RVR	H F	PRA	RBF	PAM	RVR	H F	PRA
Kontr.	Versuch E/2					Versuch E/3				
0,03	143	135	0,944	112		90	139	1,544	130	
0,1	196	138	0,704	155		114	123	1,079	116	
0,3	187	135	0,722	183		116	133	1,147	155	
1,0	160	144	0,900	180		110	138	1,255	168	
Kontr.	152	127	0,836	160		106	128	1,208	156	
	115	151	1,313	141		88	138	1,568	140	
	Versuch E/5					Versuch E/6				
Kontr.	124	136	1,097	107		87	142	1,632	88	
0,03	154	140	0,909	139		97	148	1,526	121	
0,1	145	145	1,000	142		95	138	1,453	140	
0,3	112	143	1,277	146		100	148	1,480	149	
1,0	74	129	1,743	134		56	133	2,375	128	
Kontr.	92	154	1,674	142		80	165	2,063	120	
	Versuch D/8					Versuch D/9				
Kontr.	126	101	0,802	131	1,98	84	106	1,262	131	1,92
0,03	153	95	0,621	164	3,21	122	100	0,820	135	4,84
0,1	152	89	0,586	183	6,36	118	112	0,949	144	10,73
0,3	129	92	0,713	171	14,34	80	95	1,188	133	10,79
1,0	77	71	0,922	140	14,31	47	82	1,745	124	6,42
Kontr.	76	98	1,289	129	5,66	52	100	1,923	127	11,94
	Versuch E/4					Versuch D/7				
	111	158	1,423	88		114	104	0,912	136	1,78
	140	155	1,107	128		141	98	0,695	153	2,57
	131	176	1,344	147		138	96	0,696	169	3,54
	129	149	1,155	153		128	90	0,703	155	6,58
	104	146	1,404	154		100	73	0,730	179	13,94
	97	160	0,649	145		65	93	1,431	118	4,64
	Versuch A/1					Versuch A/1				
	123	138	1,122	110		123	138	1,122	110	
	138	130	0,942	150		138	130	0,942	150	
	146	155	1,062	168		146	155	1,062	168	
	133	125	0,940	175		133	125	0,940	175	
	128	120	0,938	155		128	120	0,938	155	
	84	142	1,690	137		84	142	1,690	137	

Tab. 6.2: Ergebnisse der Einzelversuche unter PG E₁-Infusion. Erläuterungen siehe S. 65

	RBF	PAM	RVR	H F	PRA
Kontr.					
0,03					
0,1					
0,3					
1,0					
Kontr.					

	RBF	PAM	RVR	H F	PRA
Versuch D/10					
111	146	1,315	115		1,28
127	138	1,087	137		2,04
128	128	1,000	153		3,42
101	124	1,228	182		4,91
84	115	1,369	201		6,23
50	123	2,460	164		4,54

	RBF	PAM	RVR	H F	PRA
Versuch D/11					
120	125	1,042	125		2,76
138	114	0,826	146		2,62
119	119	1,000	156		4,72
98	116	1,184	163		8,05
84	106	1,262	183		6,92
56	125	2,232	152		2,76

	RBF	PAM	RVR	H F	PRA
Versuch D/12					
151	122	0,808	145		4,34
179	116	0,648	162		3,77
162	109	0,673	174		6,08
149	109	0,732	193		6,97
138	103	0,746	197		15,14
105	108	1,029	181		6,26

Versuch D/13		Versuch D/14		Versuch D/15	
Kontr.	136	116	0,853	129	
0,03	154	128	0,714	143	138
0,1	155	114	0,735	150	112
0,3	132	109	0,826	163	110
1,0	108	109	1,009	174	108
Kontr.	76	114	1,500	151	103
					107
					106
					1,536
					171
					7,02

Versuch E/7			Versuch E/8			Versuch E/9						
Kontr.	243	117	0,481	137	213	118	0,554	127	183	151	0,825	123
0,03	291	116	0,399	190	266	115	0,432	166	257	128	0,498	153
0,1	213	125	0,587	186	217	119	0,548	178	230	135	0,587	169
0,3	200	124	0,620	193	193	122	0,632	197	219	137	0,626	172
1,0	161	130	0,807	189	145	130	0,897	181	174	141	0,810	182
Kontr.	151	123	0,815	170	133	129	0,970	169	132	155	1,174	156

Tab. 6.3: Ergebnisse der Einzelversuche unter PG E₂-Infusion. Erläuterungen siehe S. 65

	RBF	PAM	RVR	HF	PRA	RBF	PAM	RVR	HF	PRA
	Versuch E/10					Versuch E/11				
Kontr.	136	132	0,971	123		143	135	0,944	95	
0,03	172	133	0,773	143		195	133	0,682	117	
0,1	156	139	0,891	152		173	141	0,815	149	
0,3	144	142	0,968	167		134	146	1,090	172	
1,0*	116	141	1,216	166		99	157	1,586	167	
Kontr.	113	140	1,239	146		97	147	1,515	147	
	Versuch G/4					Versuch F/1				
Kontr.	127	136	1,017	114		57	98	1,719	128	
0,03	146	124	0,894	141		62	91	1,468	138	
0,1	125	137	1,096	143		66	88	1,333	132	
0,3	106	141	1,330	145		53	90	1,698	126	
1,0*	-	-	-	-		45	93	2,067	127	
Kontr.	81	138	1,704	130		44	97	2,205	132	
	Versuch G/3					Versuch F/2				
	114	143	1,254	110		44	98	2,227	152	
	133	137	1,030	122		46	83	1,804	133	
	138	135	0,978	136		47	84	1,787	129	
	133	141	1,060	150		45	89	1,978	93	
	-	-	-	-		29	91	3,138	127	
	88	144	1,636	120		35	94	2,686	122	

Tab. 6.4: Ergebnisse der Einzelversuche unter PG E₂-Infusion (Fortsetzung). Erläuterungen siehe S. 65
 * Einige Versuche mußten wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen werden.

	RBF	PAM	RVR	H F
Kontr.	171	139	0,813	144
0,03	179	135	0,754	128
0,1	171	140	0,819	131
0,3	158	132	0,835	135
1,0	148	134	0,905	138
Kontr.	163	142	0,871	142

	RBF	PAM	RVR	H F
Kontr.	158	146	0,924	140
0,03	168	142	0,845	130
0,1	170	133	0,782	120
0,3	170	138	0,812	128
1,0	158	141	0,892	132
Kontr.	139	138	0,993	139

	RBF	PAM	RVR	H F
Kontr.	110	170	1,545	119
0,03	142	157	1,106	118
0,1	204	148	0,725	98
0,3	217	160	0,737	129
1,0*	-	-	-	-
Kontr.	229	162	0,707	126

	RBF	PAM	RVR	H F
Kontr.	183	128	0,699	113
0,03	185	130	0,703	118
0,1	182	130	0,714	98
0,3	175	129	0,737	128
1,0	175	125	0,714	125
Kontr.	170	123	0,724	145

	RBF	PAM	RVR	H F
Kontr.	186	143	0,731	143
0,03	196	122	0,622	135
0,1	198	134	0,677	146
0,3	184	135	0,734	161
1,0	169	141	0,834	166
Kontr.	185	137	0,741	172

	RBF	PAM	RVR	H F
Kontr.	105	171	1,629	112
0,03	121	164	1,335	123
0,1	172	161	0,936	116
0,3	144	176	1,222	106
1,0	-	-	-	-
Kontr.	128	200	1,391	134

	RBF	PAM	RVR	H F
Kontr.	169	143	0,846	150
0,03	175	141	0,806	130
0,1	176	135	0,767	116
0,3	175	128	0,731	106
1,0	163	152	0,933	137
Kontr.	173	126	0,728	130

	RBF	PAM	RVR	H F
Kontr.	74	166	2,234	102
0,03	82	157	1,915	84
0,1	82	155	1,890	86
0,3	87	166	1,908	100
1,0	72	168	2,333	108
Kontr.	81	166	2,049	123

	RBF	PAM	RVR	H F
Kontr.	120	165	1,375	110
0,03	173	163	0,942	124
0,1	177	145	0,819	111
0,3	188	171	0,910	118
1,0	178	177	0,994	119
Kontr.	205	196	0,956	97

Tab. 6.5: Ergebnisse der Einzelversuche unter PG F_{2a}-Infusion. Erläuterungen siehe S. 65
 *Einige Versuche mußten wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen vorzeitig abgebrochen werden.

PG A₁

	RBF		PAM		RVR		HF		PRA	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Kontr.	78,3	21,9	119,2	15,3	1,689	0,747	134,8	10,9	2,49	0,10
0,03	97,7	19,0	111,3	19,4	1,210	0,479	142,1	23,9	2,18	1,27
0,1	108,9	20,8	105,1	21,1	1,022	0,407	158,1	23,9	4,68	1,76
0,3	109,4	20,7	99,1	20,8	0,949	0,364	169,8	26,4	10,37	4,81
1,0	95,2	27,5	90,4	29,9	1,077	0,760	153,7	19,8	20,08	13,04
Kontr.	67,4	17,1	117,3	18,8	1,817	0,509	131,9	13,1	5,11	1,37

PG E₁

	RBF		PAM		RVR		HF		PRA	
	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Kontr.	111,3	20,4	128,8	20,0	1,193	0,292	114,8	18,5	1,89	0,10
0,03	139,4	28,2	125,2	22,7	0,934	0,279	140,1	16,5	3,54	1,17
0,1	136,4	26,1	131,0	27,9	0,995	0,294	159,0	17,2	6,88	3,62
0,3	120,1	22,8	124,9	25,4	1,068	0,268	158,9	15,5	10,57	3,88
1,0	93,8	33,8	112,1	28,6	1,322	0,545	147,8	17,6	11,56	4,45
Kontr.	83,2	18,3	133,4	28,6	1,622	0,259	134,1	9,0	7,41	3,95

Tab. 6.6: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s), errechnet aus den Einzelversuchen, für PG A₁ und PG E₁. Erläuterungen siehe S. 65

		RBF		PAM		RVR		HF		PRA	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Kontr.		135,8	50,8	124,7	15,9	1,060	0,442	127,7	16,0	4,08	2,34
0,03		164,5	67,9	117,1	15,9	0,844	0,379	147,7	18,8	6,70	5,89
0,1		148,6	50,3	118,9	18,0	0,895	0,330	157,0	18,1	7,62	4,67
0,3		130,7	48,5	119,4	19,4	1,039	0,400	164,6	28,8	8,88	2,32
1,0		108,1	41,8	116,5	20,4	1,289	0,670	175,0	24,1	11,99	4,83
Kontr.		87,3	34,6	122,7	18,6	1,607	0,561	150,8	18,6	6,98	2,93

PG E₂

		RBF		PAM		RVR		HF		PRA	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
Kontr.		141,8	40,2	151,6	16,5	1,201	0,530	125,9	18,1		
0,03		157,9	36,5	145,7	15,2	1,005	0,408	121,1	15,0		
0,1		170,2	35,2	142,3	10,7	0,903	0,378	113,6	18,2		
0,3		166,4	36,0	148,3	19,6	0,959	0,389	123,4	18,7		
1,0		151,9	36,7	148,3	18,6	1,087	0,557	132,1	18,3		
Kontr.		163,7	43,7	152,0	24,9	1,018	0,443	134,2	20,1		

PG F_{2α}

Tab. 6.7: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s), errechnet aus den Einzelversuchen, für PG E₂ und PG F_{2α}. Erläuterungen siehe S.65

8 TABELLARISCHER LEBENS LAUF

18. 12. 57 geboren als Sohn des Dr. Horst Laubner und der
Gisela Laubner in Stederdorf (jetzt: Peine)
- 1964 - 1967 Grundschule in Göttingen
- 1967 - 1976 Humanistisches Gymnasium in Göttingen und
Tübingen
- 1976 - 1982 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-
Universität Göttingen und der Freien Universität
Berlin
- 1979 - 1981 Studentische Hilfskraft an der Abteilung für
Allgemeine Innere Medizin und Nephrologie des
Klinikums Steglitz der Freien Universität Berlin
und Beginn der Arbeiten an der vorliegenden
Dissertation
- Herbst 1982 Ärztliche Prüfung und Approbation; seitdem tätig
als Assistent an der Klinik Oberwald, 6424 Greben-
hain

